

ΓΕΩΡΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Π. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΕΝΩΣΕΩΝ
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ
ΑΠΟ 2Η - ΠΥΡΑΝ - 3 (6Η) - ΟΝΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Δ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 1991

ΓΕΩΡΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Π. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ



ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΕΝΩΣΕΩΝ
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ
ΑΠΟ 2Η - ΠΥΡΑΝ - 3 (6Η) - ΟΝΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Δ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΥ

ΑΘΗΝΑ 1991

Γ Ε Ω Ρ Γ Ι Κ Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο Α Θ Η Ν Ω Ν
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Π. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙ-
ΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΑΠΟ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(ΔΗ)-ΟΝΕΣ.

- 1) Σύνθεση σακχαρυλο-αμινοξέων, με 1,4-προσθήκη αμινοξέων σε 2Η-πυραν-3(ΔΗ)-όνες, μελέτη της στεreoχημείας των προϊόντων. Μελέτη της 1,4-προσθήκης πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων, στις λακτόνες που προκύπτουν με οξείδωση των 2Η-πυραν-3(ΔΗ)-ονών.
- 2) Σύνθεση αναλόγων των συμπαρομιμητικών αμινών-νευροδιαβιβαστών.
- 3) Σύνθεση 5-υποκατεστημένων 2-πυρρολιδινών.

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η
ΤΟΥ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Δ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

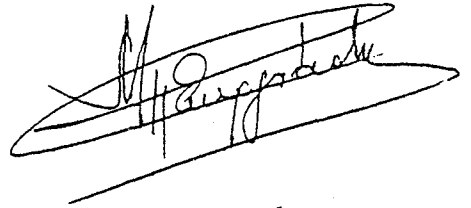
ΧΗΜΙΚΟΥ

(ΥΠΟΤΡΟΦΟΥ ΤΟΥ Ι. Κ. Υ.)

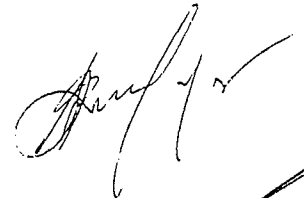
ΑΘΗΝΑ 1990

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

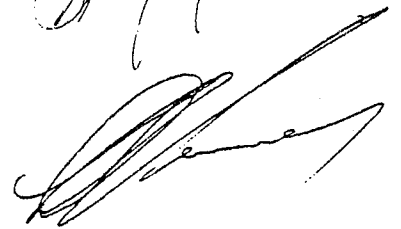
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Μ. Γεωργιάδης Καθηγητής Γ.Π.Α.



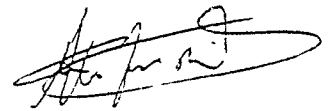
ΤΑ ΜΕΛΗ : Ν. Αλεξάνδρου Καθηγητής Α.Π.Θ



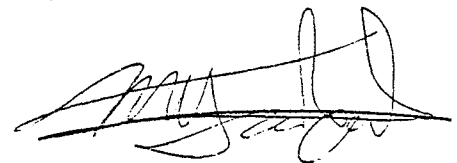
Δ. Νικολαΐδης Καθηγητής Α.Π.Θ.



Μ. Πολυσίου Επ. Καθηγητής Γ.Π.Α.



Η. Κουλαδούρος Επ. Καθηγητής Γ.Π.Α.



" Η έγκριση της παρούσης διδακτορικής διατριβής, από το Γεωργικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως "

(Νομ. 5343/1932 άρθρο 202)

Στους γονείς μου

Δημήτρη-Αθανασία

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή έγινε στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών και διήρκεσε από το 1986 έως το 1990. Εντάσσεται δε στα πλαίσια των επιστημονικών ερευνών του Εργαστηρίου, που αφορούν τη σύνθεση ενώσεων με βιολογική δράση από τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες.

Στον Καθηγητή μου κ. Γεωργιάδη οφείλω τις θερμότερες ευχαριστίες, για την ακούραστη καθοδήγηση και συμπαράσταση του, τόσο κατά τη διεξαγωγή του πειραματικού μέρους όσο και κατά τη συγγραφή της παρούσης διατριβής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Επ. Καθηγητή του εργαστηρίου Δρ. Η. Κουλαδούρο, για την επιστημονική του βοήθεια σε πολλά σημεία της πειραματικής εργασίας, για τα φάσματα ^1H NMR 250 MHz, τις αναλύσεις, και τα φάσματα μάζας, που μου πήρε στο Πανεπιστήμιο του San Diego (California) στις Η.Π.Α., αλλά και για τη γενικότερη συνεργασία μας.

Θερμά ευχαριστώ το λέκτορα του εργαστηρίου Δρ. Σ. Χαρουτουγιάν για τη σημαντική του συμβολή στην εξέλιξη της διδακτορικής μου διατριβής, τα φάσματα και τις στοιχειακές αναλύσεις που μου πήρε στο Πανεπιστήμιο του Illinois στις Η.Π.Α., αλλά και για την υπόλοιπη συνεργασία μας.

Ευχαριστώ επίσης τον επίκουρο καθηγητή του Εργαστηρίου Μ. Πολυσιού για τη βοήθεια του σε θέματα φασματοσκοπίας, αλλά και για τις εύστοχες υποδείξεις του κατά τη συγγραφή της διατριβής.

Πρέπει να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή Ν. Αλεξάνδρου και τον Καθηγητή Δ. Νικολαΐδη, του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, για τις εύστοχες υποδείξεις τους καθώς και για τις στοιχειακές αναλύσεις.

Οφείλω να ευχαριστήσω τον Δρ. Ταξιάρχη Μ. Γεωργιάδη για τα φάσματα ^1H NMR 400 MHz, 500 MHz και 2D τα οποία μου πήρε στο Πανεπιστήμιο UCLA των Η.Π.Α. και τα οποία βοήθησαν στη διευκρίνιση της στερεοχημείας των αντιδράσεων 1,4-προσθήκης.

Ευχαριστώ επίσης το προσωπικό του εργαστηρίου για τη συνεργασία του καθ'όλη την διάρκεια της διατριβής μου.

Οφείλω να ευχαριστήσω το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.), για την υποτροφία που μου προσέφερε, η οποία διευκόλυνε σημαντικά την εκπόνηση της παρούσης διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ τον κ. Γ. Παπαθανασίου, για την χρηματική του συνεισφορά, η οποία διευκόλυνε την παρουσίαση μέρους της παρούσης εργασίας σε διεθνή συνέδρια.

Τέλος τις πιο μεγάλες ευχαριστίες εκφράζω προς τους γονείς μου για τη συμπαράσταση και τις θυσίες τους, οι οποίες με βοήθησαν να ανταπεξέλθω στις απαιτήσεις της εργασίας αυτής.

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Σελίδα

| | |
|----------------------|---|
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ | 7 |
|----------------------|---|

Α ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

| | | |
|---------|--|----|
| 1. | 6-ΥΔΡΟΞΥ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)ΟΝΕΣ..... | 11 |
| 1.1. | Ονοματολογία..... | 11 |
| 1.2. | Στερεοχημεία..... | 12 |
| 1.3 | ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ..... | 15 |
| 1.3.1. | Παρασκευές των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών από μη σακχαρικές πρώτες ύλες..... | 15 |
| 1.3.2. | Παρασκευές των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών από σάκχαρα..... | 19 |
| 1.3.3. | Σύνθεση οπτικώς καθαρών 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών από μη σακχαρικές πρώτες ύλες..... | 21 |
| 1.4. | ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ..... | 23 |
| 1.4.1. | Αναγωγή..... | 23 |
| 1.4.2. | Αντιδράσεις προσθήκης των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών..... | 25 |
| 1.4.2.1 | Προσθήκη διενίων..... | 25 |
| 1.5. | ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ..... | 27 |
| 1.5.1. | Βιολογική δραστηριότητα των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών..... | 27 |
| 1.5.2. | Χρησιμοποίηση των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών στην σύνθεση φυσικών προϊόντων..... | 28 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

| | | |
|--------|---|----|
| 2.1. | ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ (MICHAEL) ΣΤΙΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ..... | 33 |
| 2.1.1. | 1,4-προσθήκη καρβανιόντων..... | 33 |
| 2.1.2. | 1,4-προσθήκη αμινομάδος, αζιδίου..... | 35 |
| 2.1.3. | 1,4-προσθήκη αμινών..... | 39 |
| 2.1.4. | 1,4-προσθήκη μερκαπτανών..... | 40 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

| | | |
|------|--|----|
| 3. | ΑΝΟΣΟΒΙΟΔΙΕΓΕΡΤΕΣ-ΜΙΟΥΡΑΜΥΛΟΔΙΠΕΠΤΙΔΙΑ.. | 43 |
| 3.1. | Ανοσοβιοδιέγερση..... | 43 |
| 3.2. | Μιουραμυλοδιπεπτίδια..... | 44 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

| | | |
|------|-------------------------------|----|
| 4.1 | Συμπαθομιμητικές ενώσεις..... | 45 |
| 4.2. | Νευροδιαβιβαστές..... | 49 |
| 4.3. | Κατεχολαμίνες..... | 51 |
| 4.4. | γ-Αμινοβουτυρικό όξυ..... | 53 |

ΜΕΡΟΣ Β

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

| | | |
|------|--|----|
| 5. | ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.... | 57 |
| 5.1. | Σακχάρυλοαμινοξέα-ανοσοβιοδιεγέρτες.... | 57 |
| 5.2 | Συμπαθομιμητικά-νευροδιαβιβαστές..... | 59 |
| 5.3. | Σύνθεσις 5-παραγώγων των 2-πυρρολιδινών. | 60 |
| 5.4 | Στερεοχημεία των αντιδράσεων 1,4-προσθή- κης (Michael)..... | 61 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

| | | |
|------|---|----|
| 6. | ΣΥΝΘΕΣΗ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩ- ΓΩΝ..... | 63 |
| 6.1. | Σύνθεση φουρφουριλαλκοολών..... | 63 |
| 6.2. | Οξειδωση-μετάθεση των φουρφουριλαλκοολων προς 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες..... | 65 |
| 6.3. | Σύνθεση 6-μεθοξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-ονών.... | 66 |
| 6.4. | Σύνθεση-υδρογόνωση λακτονών..... | 67 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

| | | |
|------|---|----|
| 7. | ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ (MICHAEL) ΣΕ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ..... | 69 |
| 7.1. | Στερεοπλεκτρονικές επιδράσεις..... | 70 |
| 7.2. | 1,4-προσθήκη αμινοξέων στις 6-μεθοξυ-2Η- πυραν-3(6Η)-όνες..... | 71 |
| 7.3. | Αναγωγή του καρβονυλίου in situ..... | 72 |

| | | |
|-----------------------------|--|-----|
| 7.4. | ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑΣ ΤΗΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗ- ΚΗΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΣΤΙΣ 6-ΜΕΘΟΞΥ-2Η-ΠΥΡΑΝ- 3(6Η)-ΟΝΕΣ..... | 73 |
| 7.4.1. | Γενικά..... | 73 |
| 7.4.2. | Όταν η 6-μεθοξυ-ομάδα είναι ψευδοαξονική | 74 |
| 7.4.3. | Όταν η 6-μεθοξυ-ομάδα είναι ψευδοίσημε- ρινή..... | 82 |
| 7.4.4. | Συμπεράσματα..... | 84 |
| 7.5. | ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΣΤΙΣ ΛΑΚΤΟΝΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ 2Η- ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ..... | 87 |
| 7.5.1. | Γενικά για τις λακτόνες..... | 87 |
| 7.5.2. | Επιλογή των πυρηνόφιλων-προϊόντα..... | 88 |
| 7.5.3. | Συμπεράσματα..... | 91 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β ^ο | | |
| 8. | ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΣΥΜΠΛΑΘΟΜΙΜΗ- ΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΩΝ..... | 93 |
| 8.1. | ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΩΤΗ..... | 93 |
| 8.1.1. | Διάνοιξη του δακτυλίου της λακτόνης..... | 93 |
| 8.1.2. | Υδρογόνωση των οξειμών..... | 94 |
| 8.2. | ΠΟΡΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗ..... | 97 |
| 8.2.1. | Παρασκευή του 6-ακέτυλο-παραγώγου..... | 97 |
| 8.2.2. | Υδρογονώσεις..... | 98 |
| 8.2.3. | Μεθανόλυση του εστερικού δεσμού-οξείδωση | 98 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ^ο | | |
| 9. | ΣΥΝΘΕΣΙΣ 5-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ 2-ΠΥΡΡΟΛΙΔΙΝΩΝ. | 99 |
| 9.1. | Υδρογόνωση των οξειμών των λακτονών..... | 100 |
| ΜΕΡΟΣ Γ | | |
| | ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 103 |
| | ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 215 |
| | SUMMARY..... | 217 |
| | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 219 |

Σ Υ Ν Τ Ο Μ Ο Γ Ρ Α Φ Ι Ε Σ

| | |
|---|--------------------------|
| Ac- = CH ₃ CO- | ακετύλ- |
| Ar- | αρύλ- |
| AcOEt | οξικός αιθυλεστέρας |
| H-Ala-OH | αλανίνη |
| Bn- = C ₆ H ₅ CH ₂ - | βενζύλ- |
| t-Bu- = (CH ₃) ₃ C- | τριτ. βουτύλ- |
| m-CPBA | μ-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ |
| m-CBA | μ-χλωρο-βενζοϊκό οξύ |
| DMAP | 4-διμεθυλαμινο-πυριδίνη |
| DCC | δικυκλοεξυλκαρβοδιιμίδιο |
| DCU | δικυκλοεξυλουρία |
| DMF | διμεθυλοφορμαμίδιο |
| DMSO | διμεθυλοσουλφοξείδιο |
| Et- = CH ₃ -CH ₂ - | αιθύλ- |
| Et ₂ O | διαιθυλαιθέρας |
| Et ₃ N | τριαιθυλαμίνη |
| GABA | γ-αμινο-βουτυρικό όξύ |
| H-Gly-OH | γλυκίνη |
| Hex. | εξάνιο |
| IR | υπέρυθρο |
| Me = CH ₃ - | μεθύλ- |
| MDP | μιουραμυλοδιπεπτίδιο |
| MS | φάσμα μάζης |
| Ms | μεσύλ- |
| NBS | N-βρωμο-ηλεκτριμίδιο |

| | |
|---------------------------------------|--|
| NMR | πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός |
| 2D-NMR | πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός δύο διαστάσεων |
| PCC | υδροχλωρικό άλας του συμπλόκου πυριδίνης-Cr ₂ O ₃ |
| Ph- = C ₆ H ₅ - | φαινύλ- |
| H-Phe-OH | φαινυλαλανίνη |
| TBDPS- | τριτ. βουτυλ-διφαινυλ-σιλλύλ- |
| TLC | χρωματογραφία λεπτής στιβάδος |
| THF | τετραϋδροφουράνιο |
| Ts- | π-τολουολοσουλφονύλ- |
| Z- | βενζυλοξυκαρβονύλ- |

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

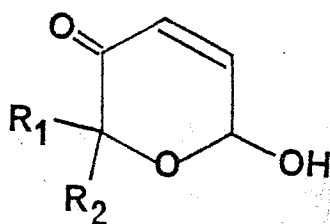
1. 6-ΥΔΡΟΞΥ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ

Οι 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες είναι ενώσεις με πολύ μεγάλη αξία για την οργανική σύνθεση. Είναι άξιο να τονιστεί η μακρά παράδοση και διεθνής συμβολή του Εργαστηρίου μας στη χημεία των ενώσεων αυτών.

Ο καθηγητής Μ.Π.Γεωργιάδης άρχισε να εργάζεται με τις ενδιαφέρουσες αυτές ενώσεις από το 1970 στον Καναδά και η καρποφόρα προσπάθεια του συνεχίζεται μέχρι σήμερα, στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών. Στο διάστημα αυτό συνετέθησαν από τον ίδιο ή συνεργάτες του μέσω των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών αντικοκκιδιακά¹, φερομόνες², συμπαθομιμητικές αμίνες³, σύμπλοκα cis-Pt⁴, ανάλογα φυσικών προϊόντων⁵, κ.λ. π.. Σε άρθρο ανασκοπήσεως του καθηγητή Γεωργιάδη⁶, παρουσιάζονται όλες οι εργασίες που έχουν γίνει μέχρι το 1988 στο Εργαστήριο μας και αφορούν τις 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες.

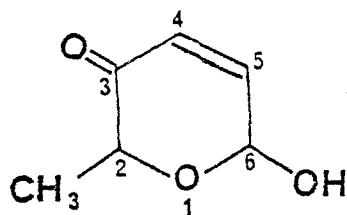
1.1 ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Το μόριο του Σχήματος 1, σύμφωνα με τη διεθνή συστηματική ονοματολογία (IUPAC) μπορεί να ονομασθεί με δύο τρόπους.



ΣΧΗΜΑ 1

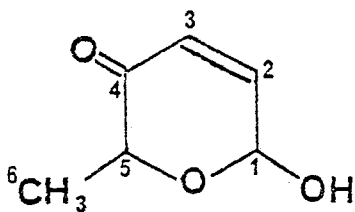
α) Σαν παράγωγο του πυρανίου η ένωση 1 ονομάζεται:



1α

6-υδροξυ-2-μεθυλο-2Η-
-πυραν-3(6Η)-όνη.

β) Ενώ σαν σάκχαρο η ίδια ένωση ονομάζεται:



1β

2,3,6-τριδεοξυ-DL-εξο-
-2-ενοπυρανο-4-ουλόζη.

Στην παρούσα διατριβή θα ονομάζουμε τις ενώσεις αυτές σαν παράγωγα του πυρανίου.

1.2

ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ

Η στερεοχημεία των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών πρωτομελετήθηκε από τον Achmatowicz⁷ και συμπληρώθηκε από το Γεωργιάδη^{1,8} και τους συνεργάτες του.

Η διεδρος γωνία μεταξύ του ανωμερικού Η₆ και των υδρογόνων του διπλού δεσμού είναι 80° όταν το Η₆ έχει ψευδοαξονικό προσανατολισμό, ενώ είναι 40° όταν έχει ψευδοίσημερινό προσανατολισμό. Θεωρώντας τις εξισώσεις Garbisch⁹ αναμένεται:

για φ=80° J_{ν1ε} και J_{α11} μεγάλα

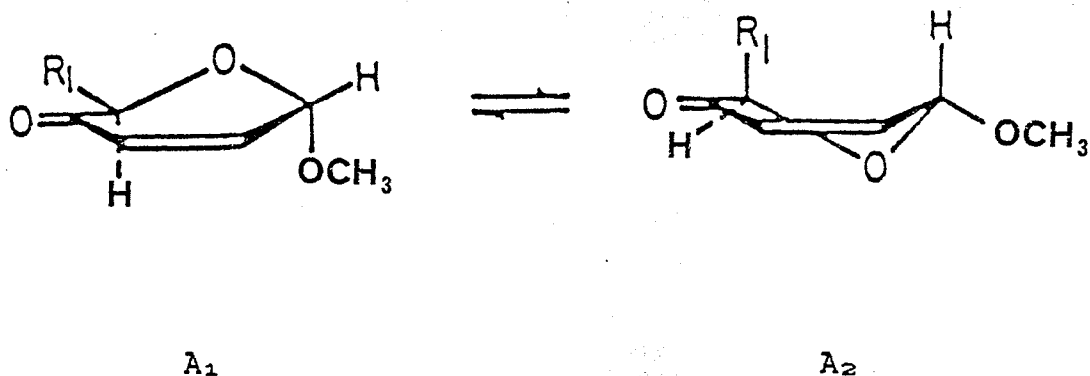
για φ=40° J_{ν1ε} μεγάλο και J_{α11} περίπου μηδέν.

Α) Για τις 2-μονοϋποκατεστημένες 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες βρέθηκε ότι:

1) Όταν ο 6-υποκαταστάτης είναι ψευδοαξονικός τότε:

(Vicinal=Γειτονικά και Allylic=Αλλυλικά)

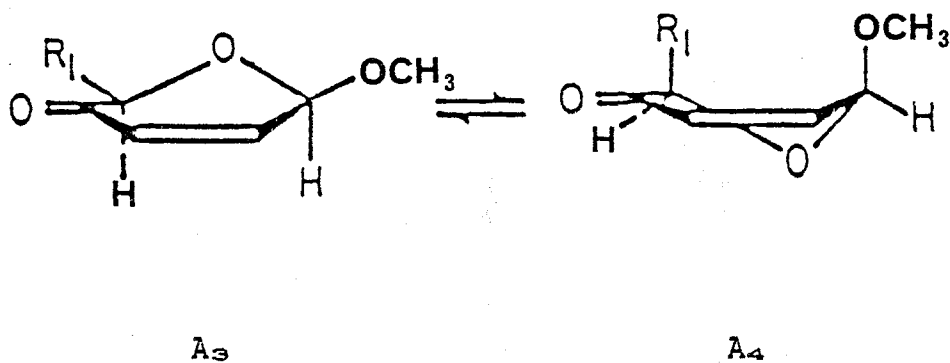
$J_{vic} \sim 3.5$ Hz και $J_{all} \sim 0$ Hz οι τιμές αυτές δείχνουν, ότι η ισοροπία είναι ποσοτικά μετατοπισμένη προς το A_1 διαμορφωμέρες (Σχήμα 2).



ΣΧΗΜΑ 2

2) Όταν ο 6-υποκαταστάτης είναι ψευδοίσημερινός τότε:

$J_{vic} = 2J_{all}$ το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται μόνο αν δεχτούμε, ότι συνυπάρχουν σε ίσο περίπου ποσοστό και τα δύο ισομερή διαμορφώσεως A_3 και A_4 (Σχήμα 3).

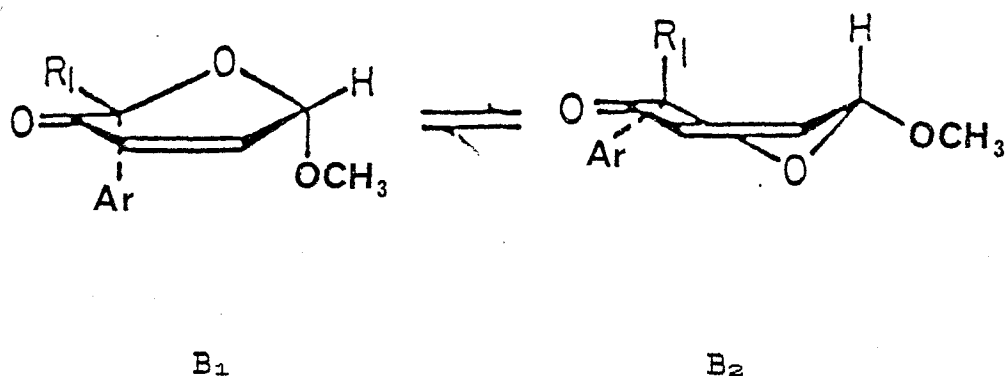


ΣΧΗΜΑ 3

B) Για τις 2,2-διυποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες^{θα}, όταν ο ένας υποκαταστάτης είναι αλκύλιο και ο άλλος αρύλιο βρέθηκε ότι:

1) Όταν ο 6-υποκαταστάτης είναι ψευδοαξονικός τότε:

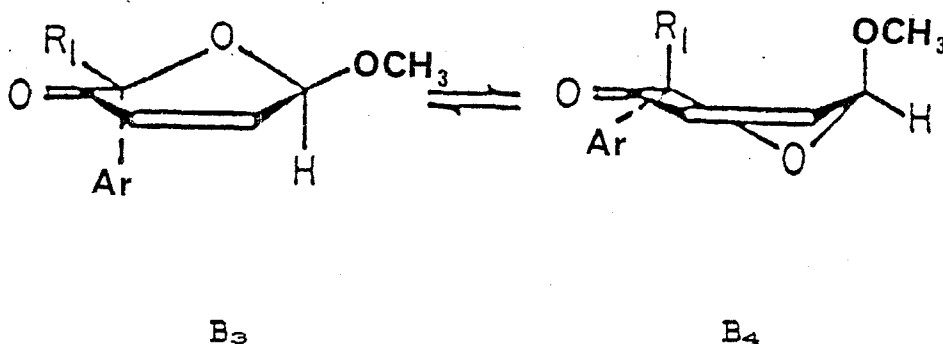
$J_{\text{quotient}} = J_{\text{vic}}/J_{\text{all}} - 2$ και η ισορροπία είναι ποσοτικά μετατοπισμένη προς το B_1 διαμορφωμέρες (Σχήμα 4).



ΣΧΗΜΑ 4

2) Όταν ο 6-υποκαταστάτης είναι ψευδοίσημερινός τότε:

$J_{\text{quotient}} = J_{\text{vic}}/J_{\text{all}} - 1$ και συνυπάρχουν στο διάλυμα σε ίσο περίπου ποσοστό και τα δύο διαμορφωμέρες B_3 και B_4 (Σχήμα 5).



ΣΧΗΜΑ 5

Στην περίπτωση της 2,2-διυποκατάστασης οι εξισώσεις του Garbisch δεν εφαρμόζονται. Μάλιστα το J_{all} εμφανίζεται με αισθητά αυξημένες τιμές πιθανά λόγω της ύπαρξης του γειτονικού αρυλίου. Επίσης από τα παραπάνω συνάγεται ότι το αρύλιο προτιμά ψευδοαξονική θέση, ενώ η αλκυλομάδα ψευδοίσημερινή.

1.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

α) Εκείνες που χρησιμοποιούν σαν πρώτη ύλη μη σακχαρικές ενώσεις. Πλεονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι η δυνατότητα παρασκευής παραγώγων των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών, με ποικιλία επιθυμητών υποκαταστατών στον άνθρακα-2. Μειονέκτημα ότι λαμβάνονται μίγματα ρακεμικών προϊόντων.

β) Εκείνες που σαν πρώτες ύλες χρησιμοποιούν σάκχαρα. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία παρασκευής ποικιλίας παραγώγων των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών και τα πολλά ενδιάμεσα στάδια. Πλεονέκτημα της μεθόδου, ότι λαμβάνονται οπτικώς καθαροί αντίποδες.

1.3.1 ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

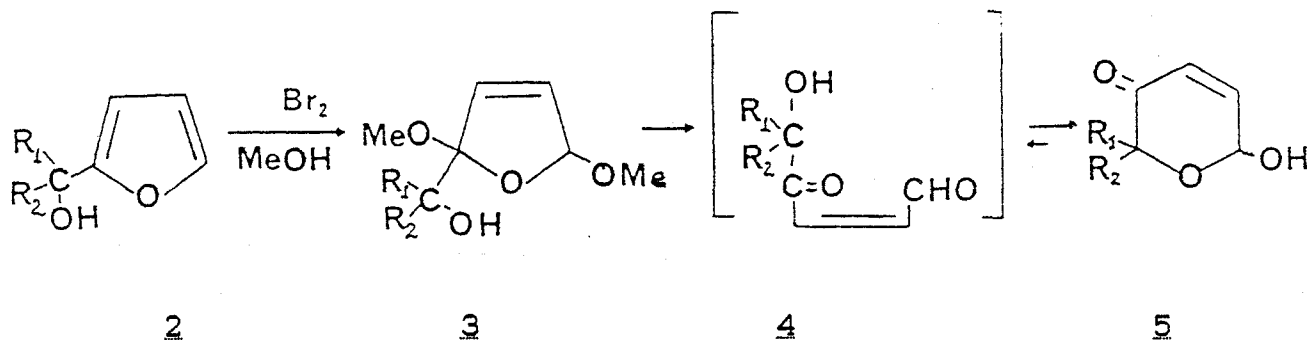
ΑΠΟ ΜΗ ΣΑΚΧΑΡΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ

1) ΜΕΘΟΔΟΣ $Br_2/MeOH$

Το 1971 δημοσιεύθηκε από τον Achmatowicz⁷ και τους συνεργάτες του η σύνθεση μονοσακχαριτών από φουρφουριλαλκοόλες με ενδιάμεσο σχηματισμό των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών. Η πορεία αυτή είναι η αντίστροφη της γνωστής μετατροπής μόνο- και πολύ-σακχαριτών σε παράγωγα του φουρανίου. Την πορεία αυτή παρουσίασε το 1832 ο Dobereiner¹⁰, ο οποίος συνέθεσε τη φουρφουράλη με θέρμανση σακχάρου παρουσία H_2SO_4 και MnO_2 .

Κατά την πορεία Achmatowicz η παρασκευή των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών 5 γίνεται από τις 2-φουριλοκαρβινόλες 2 σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο γίνεται η 1,4-προσθήκη Br_2 στο φουρανικό δακτύλιο¹¹ και ακολουθεί μεθανόλυση η οποία δίνει το 2,5-διμεθοξυ-2,5-διυδροφούρανο παράγωγο 3. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται όξινη υδρόλυση του 3 το οποίο μέσω του μη απομονώσιμου δικαρβονυλικού ενδιάμεσου 4 δίνει ως τελικό προϊόν οξειδώσεως τη 2Η-πυραν-3(6Η)-όνη 5 (Σχήμα 6). Το μειονέκτημα της μεθόδου αυτής συνίσταται στο ότι ορισμένες 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες κατα-

στρέφονται στο όξινο περιβάλλον. Οι αποδόσεις της μεθόδου κυμαίνονται από 64% έως ποσοτικές και εξαρτώνται από τους υποκαταστάτες R_1 και R_2 .



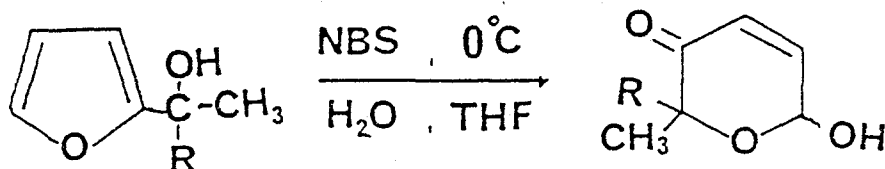
ΣΧΗΜΑ 6

Παραλλαγή της μεθόδου¹² χρησιμοποιεί αντί για $Br_2/MeOH$, Br_2/H_2O οπότε λαμβάνεται η 2H-πυραν-3(6H)-όνη σε ένα στάδιο. Οι αποδόσεις της μεθόδου αυτής είναι πάρα πολύ χαμηλές (17%). Η 1,4-προσθήκη της $MeOH$ μπορεί να γίνει ηλεκτρολυτικά^{13,14}, η δε υδρόλυση με $HClO_4$ ή ρητίνη Dowex 50.

II)

ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΥ NBS

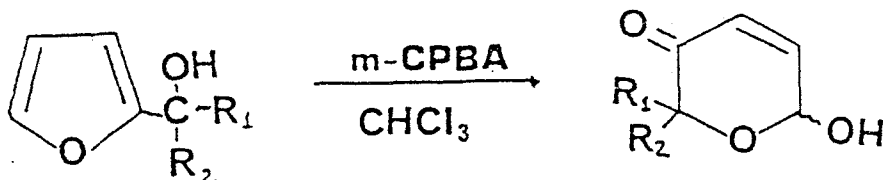
Αξιοσημείωτη είναι η χρήση του N-βρωμοηλεκτριμιδίου (NBS) σε $THF:H_2O$ το οποίο χρησιμοποιήθηκε σαν ηπιότερο οξειδωτικό από τους Γεωργιάδη-Κουλαδούρο¹⁵. Με το NBS είναι δυνατή η οξείδωση φουρφουρύλακκοολών των οποίων οι υποκαταστάτες R_1 και R_2 είτε δεν αντέχουν τις πολύ όξινες συνθήκες Achmatowicz, είτε οξειδώνονται εάν χρησιμοποιηθεί η μέθοδος των υπεροξείων (Σχήμα 7). Η μέθοδος αυτή συνδυάζει τη μέθοδο του Weeks^{12B} με τη μέθοδο του Achmatowicz⁷. Έχει πολύ καλές αποδόσεις, είναι οικονομική και ταχύτατη.



ΣΧΗΜΑ 7

III)ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΕΩΝ

Το 1972 ο Y. Lefebvre¹⁶ ανακοίνωσε τη σύνθεση 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών από φουρφουρυλαλκοόλες χρησιμοποιώντας σαν οξειδωτικό το μ-χλωρο-υπερβενζοϊκό οξύ (m-CPBA) (Σχήμα 8).



ΣΧΗΜΑ 8

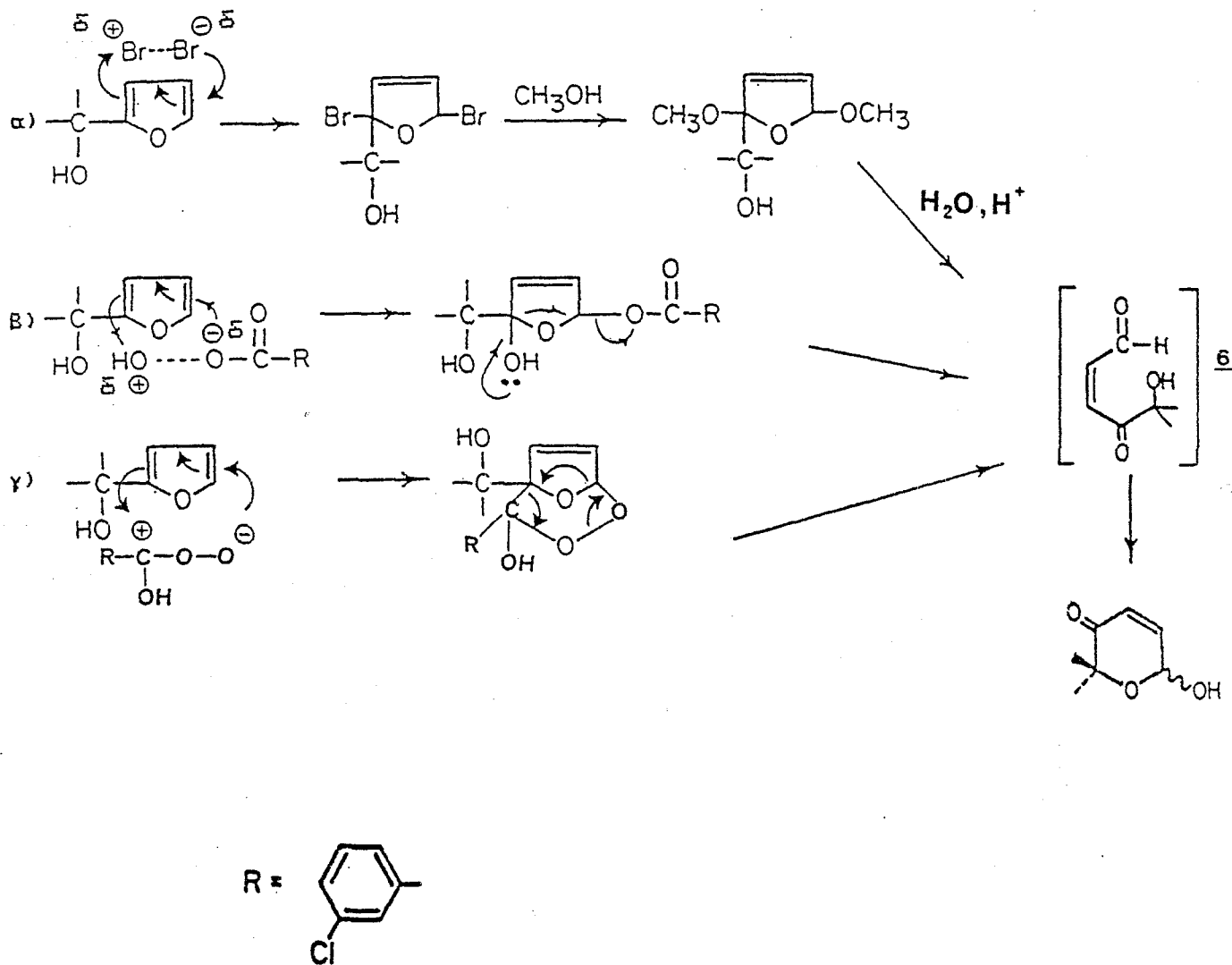
Η μέθοδος αυτή αν και ακριβότερη είναι πολύ εύχρηστη και δίνει πάρα πολύ καλές αποδόσεις. Το μειονέκτημά της συνίσταται στη συγκαταβύθιση της 2H-πυραν-3(6H)-όνης και του μ-χλωρο-βενζοϊκού οξέος. Έτσι προτάθηκε από τον ίδιο ερευνητή¹⁷, είτε η χρησιμοποίηση μεγαλύτερης ποσότητας διαλύτη, είτε η χρήση υπεροξικού οξέος ως οξειδωτικού. Οι αποδόσεις όμως με το υπεροξικό όξυ είναι αρκετά χαμηλότερες από αυτές του μ-χλωρο υπερβενζοϊκού οξέος.

Εντούτοις στο εργαστήριο μας η απομάκρυνση του m-CBA επιτυγχάνεται εύκολα, είτε με τη χρήση της σωστής ποσότητας διαλύτη σε συνδυασμό με έντονη ψύξη, οπότε καταβυθίζεται μόνο το m-CBA, είτε με χρωματογράφηση από μικρή στήλη (SiO₂) υπό πίεση.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΦΟΥΡΦΟΥΡΥΛΟΑΛΚΟΟΛΩΝ

Το 1983 οι Γεωργιάδης και Lefebvre¹⁸ πρότειναν μηχανισμούς για την οξείδωση των φουρφουρυλοαλκοολών τόσο από το Br₂ όσο και από το m-CPBA. Και στις δύο περιπτώσεις γίνεται μία 1,4-προσθήκη (του Br₂ ή του υπεροξέος) και ακολουθεί διάνοιξη

του δακτυλίου προς την αλδεύδη δ η οποία τελικά ισομεριώνεται προς την αντίστοιχη 2H-πυραν-3(6H)-όνη. Στο Σχήμα 9 παρουσιάζεται ο προαναφερθείς μηχανισμός βελτιωμένος από το Γεωργιάδη¹⁹ και το γράφοντα.



ΣΧΗΜΑ 9

Το 1977 οι Piancatelli και Scettri²⁰ χρησιμοποιώντας το υδροχλωρικό άλας του συμπλόκου της πυριδίνης με το τριοξειδίο του χρωμίου (PCC), οξειδώνουν σε ένα στάδιο, τις φουρφουριλαλκοόλες προς 2H-πυραν-3(6H)-όνες με πολύ καλές αποδόσεις. Εντούτοις στο εργαστήριό μας η μέθοδος αυτή έδωσε επανειλημμένα πολύ κακές αποδόσεις. Ο μηχανισμός της αντίδρασης προχωρεί μέσω ενός κυκλικού ενδιάμεσου με το τριοξειδίο του χρωμίου στην θέση του υπεροξέος (βλ. Σχήμα 9γ).

1.3.2. ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ ΤΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ

ΑΠΟ ΣΑΚΧΑΡΑ

Η βιβλιογραφία που αφορά τρόπους συνθέσεως 2H-πυραν-3(6H)-ονών από σάκχαρα είναι αρκετά εκτεταμένη²¹. Γενικά οι μέθοδοι που ακολουθούνται περιλαμβάνουν τα ακόλουθα τρία στάδια:

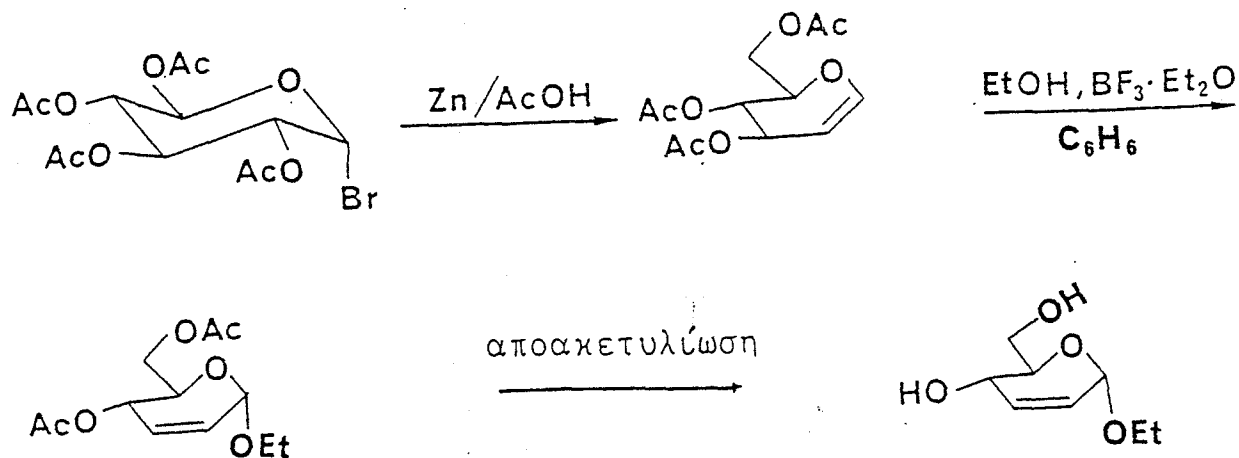
i) Τη προστασία των υδροξυλομάδων του αρχικού σακχάρου

Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί μια σειρά από προστατευτικές ομάδες με πιο κοινές τις: α) βενζυλίδενο- και ισοπροπυλίδενο-²². Οι ομάδες αυτές πλεονεκτούν επειδή είναι σταθερές σε βασικό περιβάλλον, ενώ υδρολύονται εύκολα σε όξινο. β) ακέτυλο- και βενζούλο- και γ) τριφαινυλομέθυλο-²³.

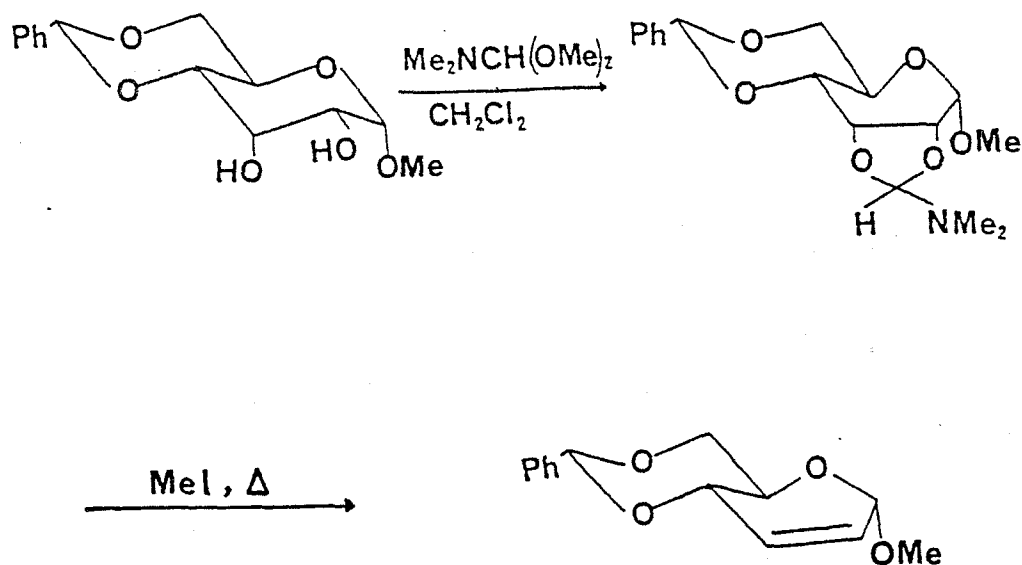
ii) Τη δημιουργία του διπλού δεσμού

Η δημιουργία του διπλού δεσμού επιτυγχάνεται είτε με:

α) Απόσπαση αλογόνου και της γειτονικής του ακετυλόξυομάδος^{24, 25} και στη συνέχεια εισαγωγή της αλκόξυομάδος με σύγχρονη μετάθεση του διπλού δεσμού (Σχήμα 10). β) Με απευθείας δημιουργία του διπλού δεσμού²⁶ (Σχήμα 11).



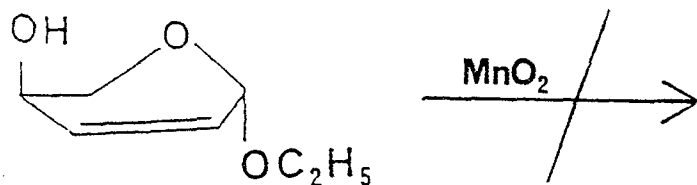
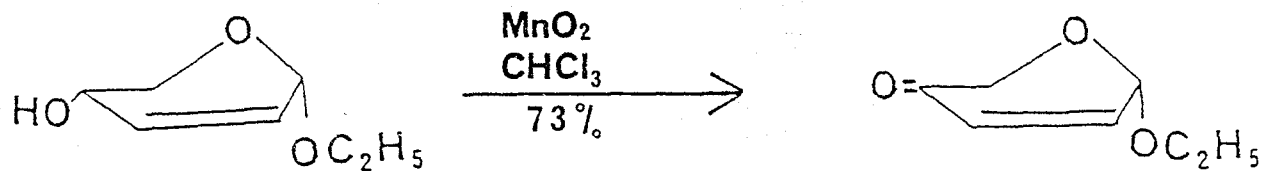
ΣΧΗΜΑ 10



ΣΧΗΜΑ 11

iii) Την οξείδωση του αλλυλικού υδροξυλίου

Το 1948 ο Morton²⁷ ανακοίνωσε την οξείδωση των αλλυλικών αλκοολών με MnO₂. Όμως η χρησιμοποίηση της μεθόδου αυτής στα σάκχαρα, υπόκειται στον περιορισμό ότι το MnO₂ δεν μπορεί να οξειδώσει τις αξονικά προσανατολισμένες αλλυλικές υδροξυλομάδες (Σχημα 12).



ΣΧΗΜΑ 12

Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα οξειδωτικά όπως το Cr_2O_3 ²⁸ και το σύμπλοκο Cr_2O_3 -πυριδίνης σε CH_2Cl_2 ^{29,29}.

1.3.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΠΤΙΚΩΣ ΚΑΘΑΡΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ ΑΠΟ ΜΗ ΣΑΚΧΑΡΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ

Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να τονισθεί ότι επειδή οι 2-φουρφουρυλοαλκοόλες είναι πολύ εύχρηστοι δομικοί λίθοι για τη σύνθεση μιας μεγάλης ποικιλίας φυσικών προϊόντων, τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μια σειρά από μεθόδους οι οποίες αποδίδουν τις 2-φουρφουρυλοαλκοόλες οπτικά ενεργές χωρίς να ξεκινούν από σακχαρικές πρώτες ύλες. Οι μέθοδοι αυτοί ξεκινούν από:

- i) Τις αντίστοιχες φουρυλκετόνες ή φουρφουρυλαλδεύδες οι οποίες με στερεοεκλεκτική αναγωγή^{30,31,32}, μετατρέπονται σε έναν από τους δύο αντίποδες.
- ii) Ρακεμικές 2-φουρφουρυλοαλκοόλες οι οποίες με τη χρήση του αντιδραστήριου Sharpless³³, υφίστανται κινητικό διαχωρισμό οπτικών αντιπόδων³⁴.
- iii) Κατάλληλα ρακεμικά παράγωγα των 2-φουρφουρυλοαλκοολών (εστέρες), τα οποία διαχωρίζονται με συμβατικές μεθόδους³⁵, ή με εναντιοεκλεκτική υδρόλυση παρουσία πενικίλλινο-ακυλάσης³⁶.

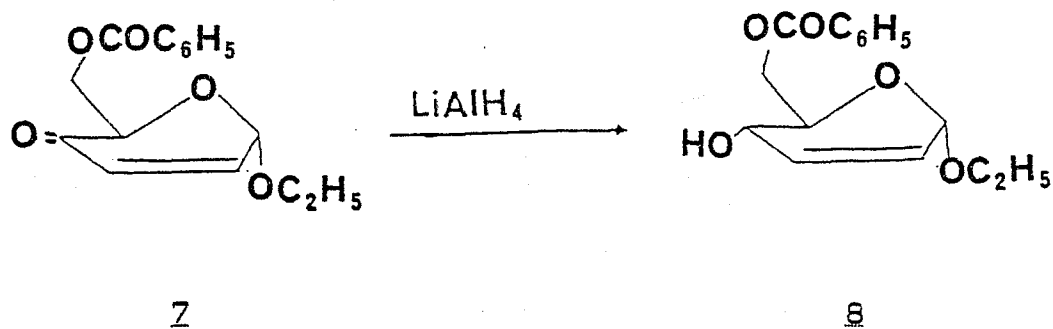
Αξιοσημείωτο είναι ότι οι D-2-φουρφουρύλαλκοόλες οι οποίες λαμβάνονται εύκολα από σακχαρικές πρώτες ύλες μπορούν να μετατραπούν στις πλέον σπάνιες L-ενώσεις με την αντίδραση Mitsunobo³⁷.

1.4. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ

1.4.1. ΑΝΑΓΩΓΗ

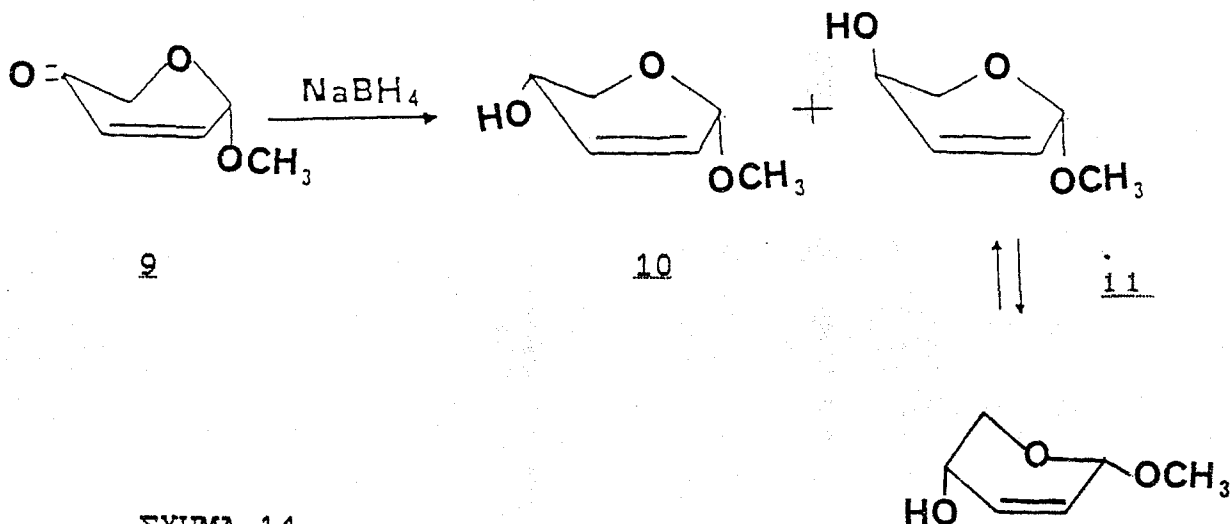
Η αναγωγή του καρβονυλίου των 2H-πυραν-3(6H)-ονών έχει μελετηθεί διεξοδικά. Εμφανίζει δε στερεοεκλεκτικότητα η οποία εξαρτάται από τον υποκαταστάτη που είναι συνδεδεμένος με τον άνθρακα-2, αλλά και από το χρησιμοποιούμενο υδρίδιο.

Έτσι η ένωση 7 με LiAlH_4 δίνει ποσοτικά³⁸ το παράγωγο 8 το οποίο έχει το υδροξύλιο σε ισημερινή θέση (Σχήμα 13).



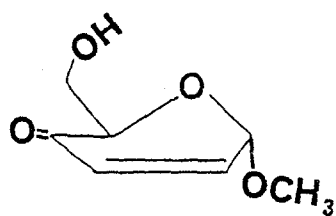
ΣΧΗΜΑ 13

Η ένωση 9 με NaBH_4 σε $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ δίνει τα προϊόντα 10 και 11 σε αναλογία 9:1 αντίστοιχα^{7,39} (Σχήμα 14).

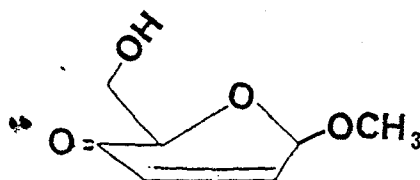


ΣΧΗΜΑ 14

Οι ενώσεις 12 και 13 με NaBH_4 δίνουν την υδροξυλομάδα κυρίως σε ισημερινή θέση.

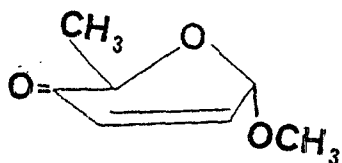


12

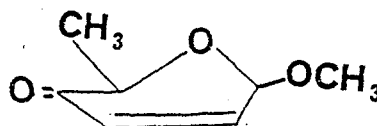


13

ενώ οι 14 και 15 υπό τις αυτές συνθήκες δίνουν και τα δύο δυνατά προϊόντα αναγωγής²¹.

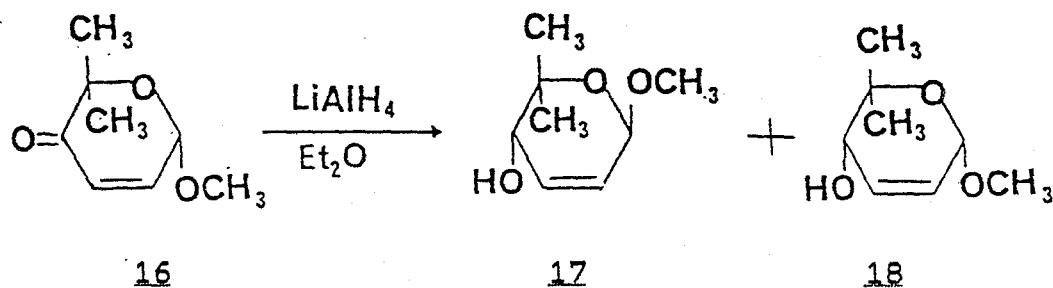


14



15

Η ένωση 16 με LiAlH_4 δίνει τα προϊόντα 17 και 18 σε αναλογία 9:1 αντίστοιχα⁴⁰ (Σχήμα 15).



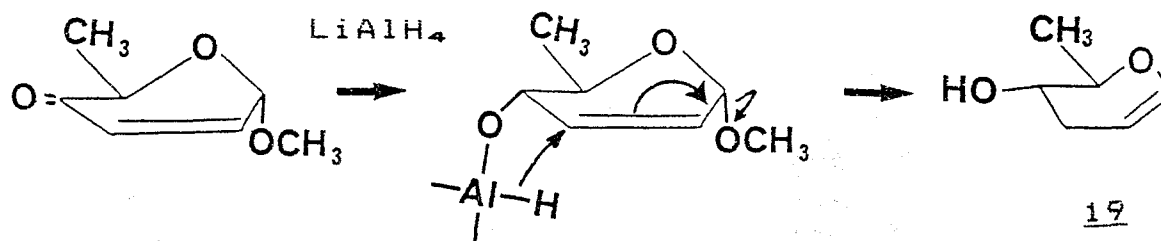
16

17

18

ΣΧΗΜΑ 15

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η χρησιμοποίηση περισσειας LiAlH_4 σε συνδυασμό με μεγάλους χρόνους αντίδρασης οδηγεί (όταν η $-\text{OAlH}_2$ -ομάδα και η αλκυλοξυομάδα βρίσκονται στην ίδια πλευρά του επιπέδου) στο σχηματισμό της 3-δεοξυ-γλυκόλης^{41,42} 19 (Σχήμα 16).



ΣΧΗΜΑ 16

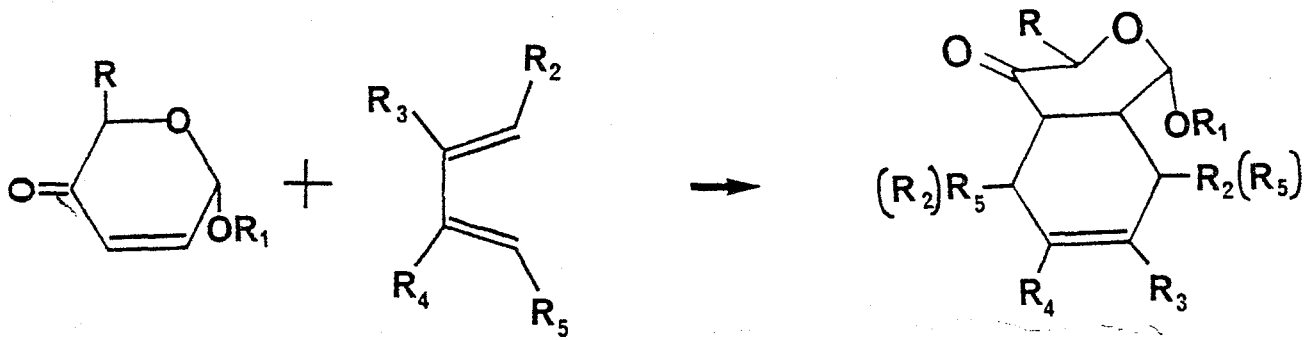
Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η αναγωγή με LiAlH_4 ή NaBH_4 δίνει την υδροξυλομάδα σε ισημερινή θέση, όταν η κετόνη δεν είναι στεreoχημικά παρεμποδισμένη (γεγονός αναμενόμενο αφού η θέση αυτή ευνοείται θερμοδυναμικά), ενώ δίνει την υδροξυλομάδα και σε αξονική θέση, όταν αυτή είναι στεreoχημικά παρεμποδισμένη.

1.4.2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Οι 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες μπορούν να δράσουν ως διενόφιλα και να δώσουν αντιδράσεις 1,2-προσθήκης αλλά κυρίως δρουν ως α,β -ακόρεστες κετόνες δίνοντας αντιδράσεις 1,4-προσθήκης (Michael). Οι αντιδράσεις 1,4-προσθήκης περιγράφονται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

1.4.2.1 ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΔΙΕΝΙΩΝ (Diels-Alder)

Οι 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες αντιδρούν εύκολα και με καλές αποδόσεις με μια σειρά διενίων^{43,44} (Σχήμα 17).



ΣΧΗΜΑ 17

1.5.

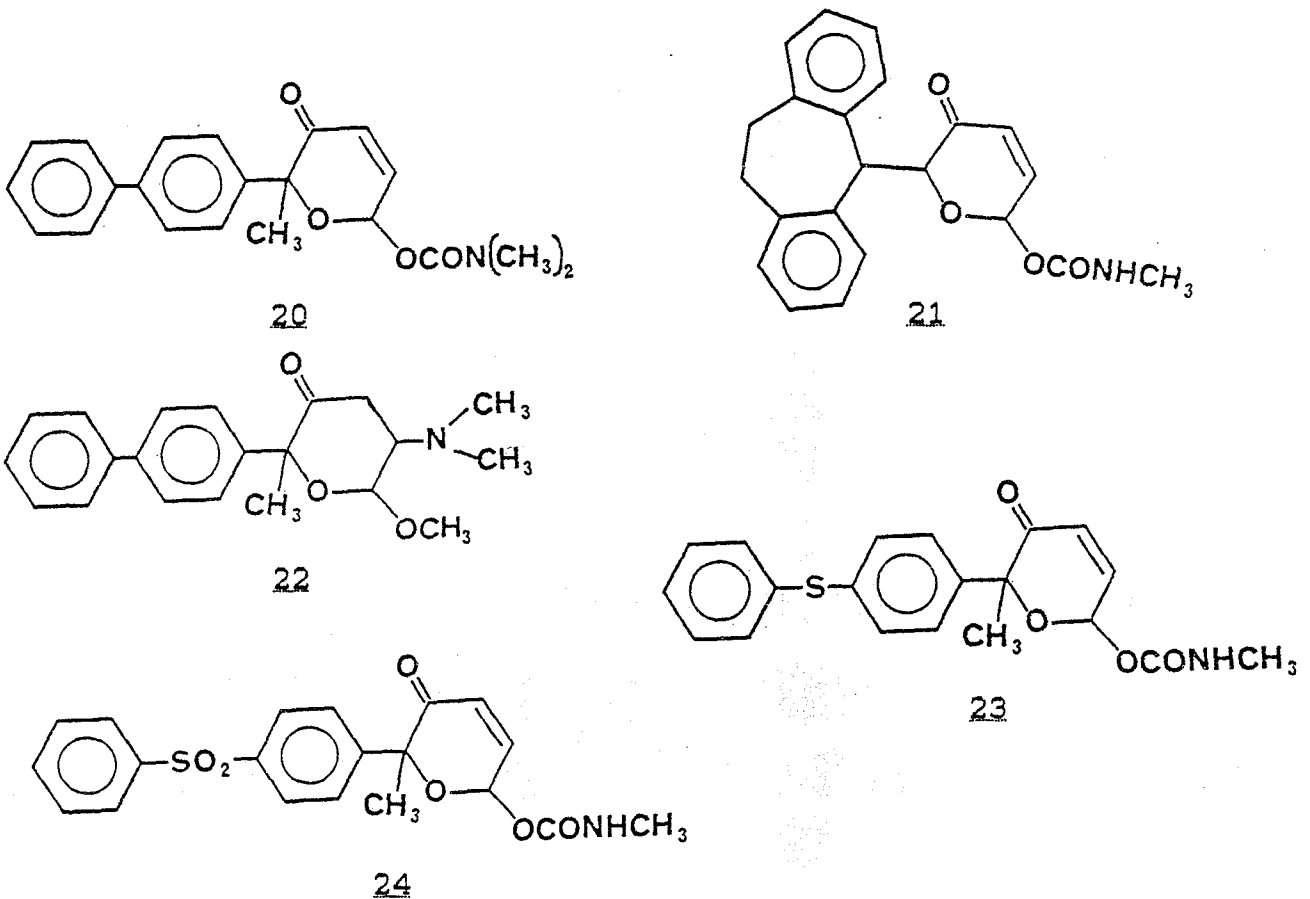
ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Οι 2Η-πυραν-3(6Η)-όνες παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφ' ενός λόγω της μυκητοκτόνου, αντιμικροβιακής και αντι-κοκκιδιακής τους δράσης^{17,45}, αφ' ετέρου ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση ποικιλίας φυσικών προϊόντων όπως: σακχάρων, φερομόνων^{46,47,48}, ιονοφόρων αντιβιοτικών⁴⁹, αλκαλοειδών^{30,50}, αναλόγων κουμαρινών⁵¹, παραγώγων στεροειδών¹⁶ κ.λ.π..

1.5.1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Η μελέτη της βιολογικής δραστηριότητας των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών οδήγησε στα παρακάτω αποτελέσματα:

ι) Την ισχυρότερη αντικοκκιδιακή δράση εμφανίζουν τα 6-καρβαμιδικά παράγωγα των 2,2-υποκατεστημένων 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών π.χ. οι ενώσεις 20,21,22,23, καθώς και το παράγωγο 24.



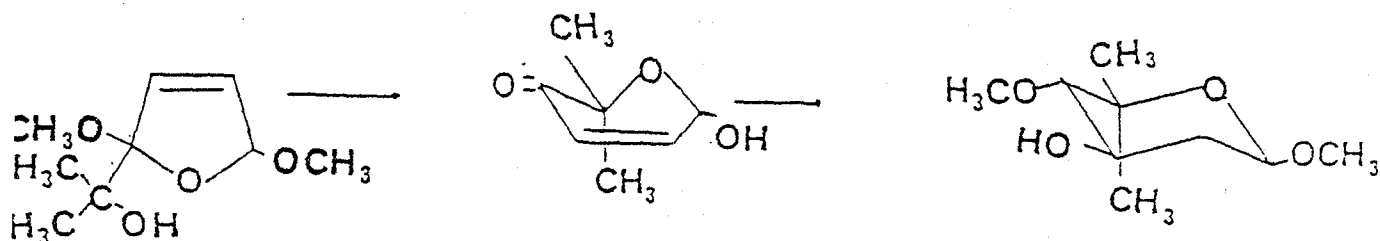
ii) Τα 6-Ο-πολυαιθερικά παράγωγα και ορισμένα καρβαμιδικά όταν φέρουν τους κατάλληλους υποκαταστάτες στον άνθρακα-2 είναι δραστικά κατά των θετικών κατά Gram βακτηρίων.

iii) Τα παραπάνω παράγωγα εμφανίζουν μυκητοκτόνο δράση κατά της *Microsporum gypseum*, του *Trichophyton granulorum* και της *Candida albicans*.

1.5.2. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Ως ενδιάμεσα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση πολλών δραστικών μορίων όπως:

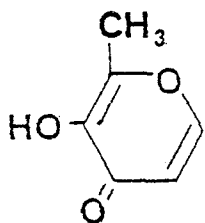
α) Στη σύνθεση του σακχαρικού τμήματος της νοβοβιόζης⁴⁰, 25 (Σχήμα 18).



25

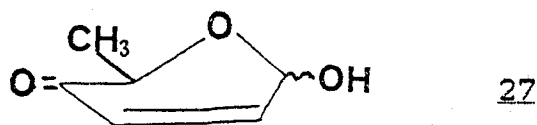
ΣΧΗΜΑ 18

β) Στη σύνθεση παραγώγων μαλτόλης^{12,15,16} 26.

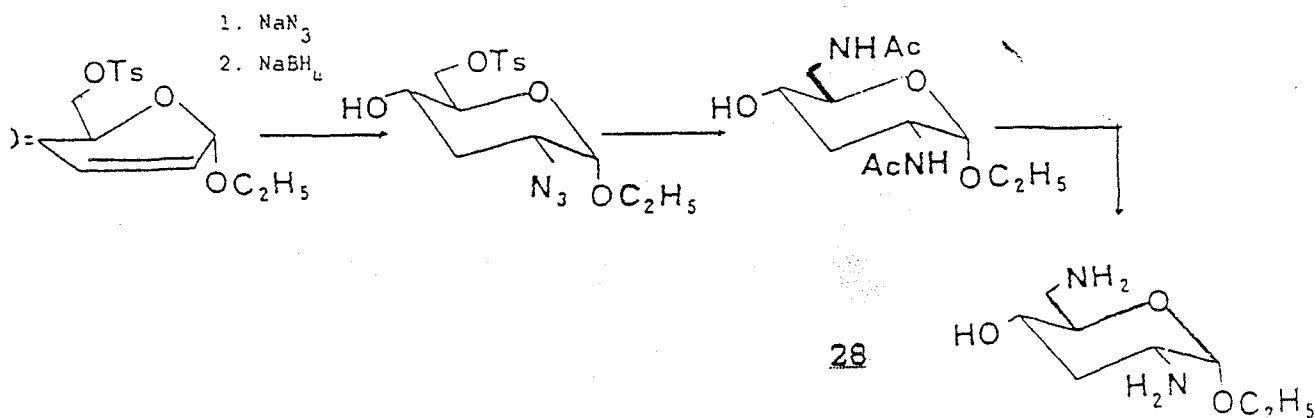


26

γ) Της σινερουλόζης A⁵² (cinerulose A) 27.

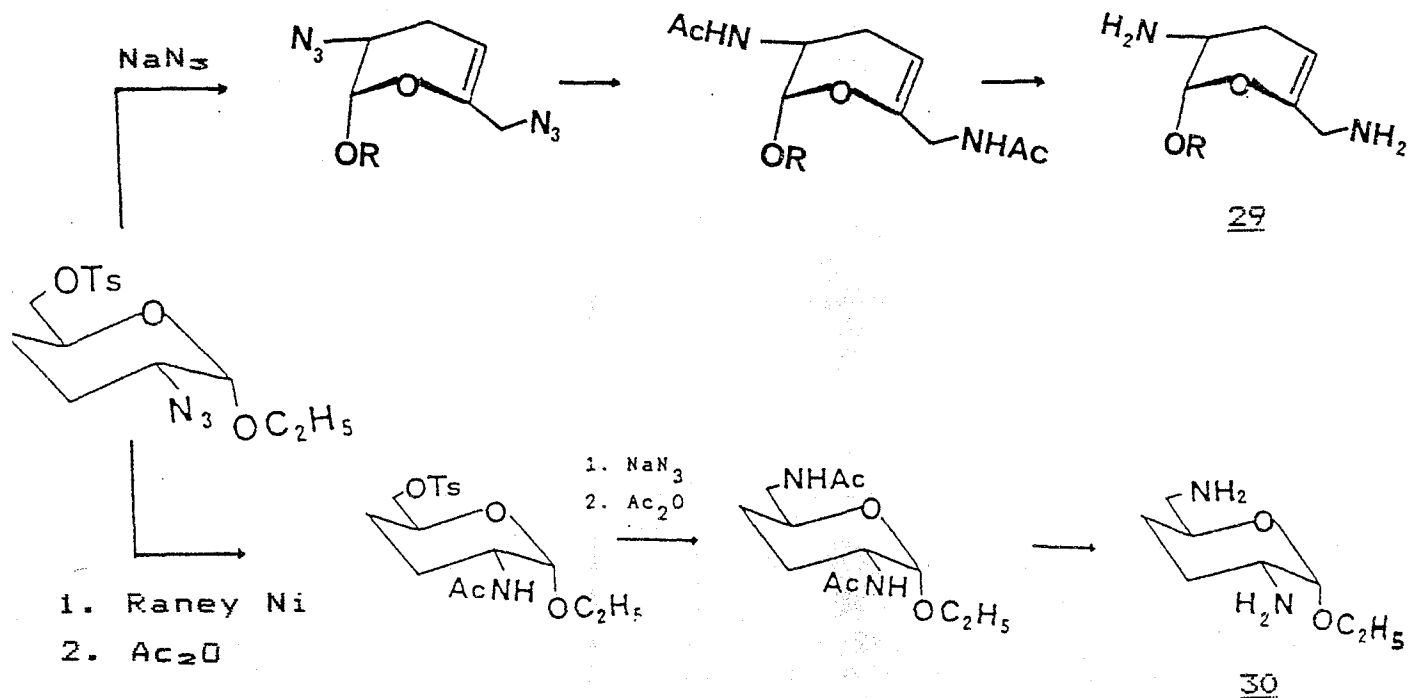


δ) Της τομπροζαμίνης⁵³ 28 (Σχήμα 19).



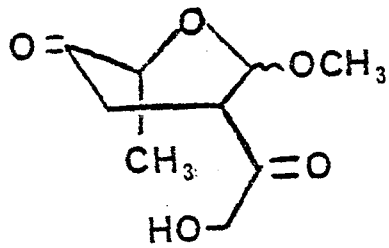
ΣΧΗΜΑ 19

ε) Της σισοζαμίνης¹⁷ 29 και της πουργουροζαμίνης⁵⁴ 30 (Σχήμα 20).



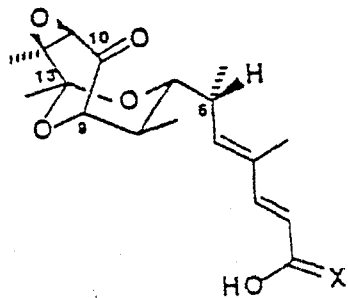
ΣΧΗΜΑ 20

στ) Της πιλλαρόζης^{55,56,57,58} 31.

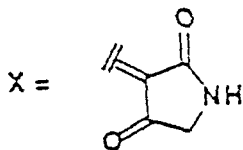


31

ζ) Του αντιβιοτικού τιρανταμικίνη^{59,60} 32 (Σχήμα 21).

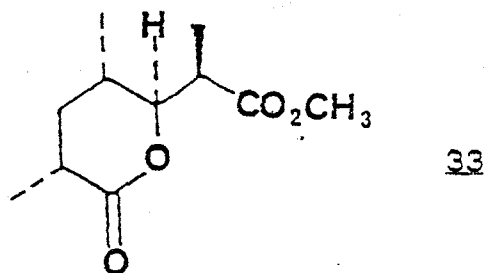


32



ΣΧΗΜΑ 21

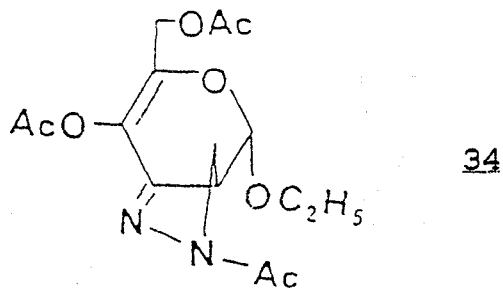
η) Της λακτόνης Prelong-Djerassi^{61,62,63} 33 (Σχήμα 22).



33

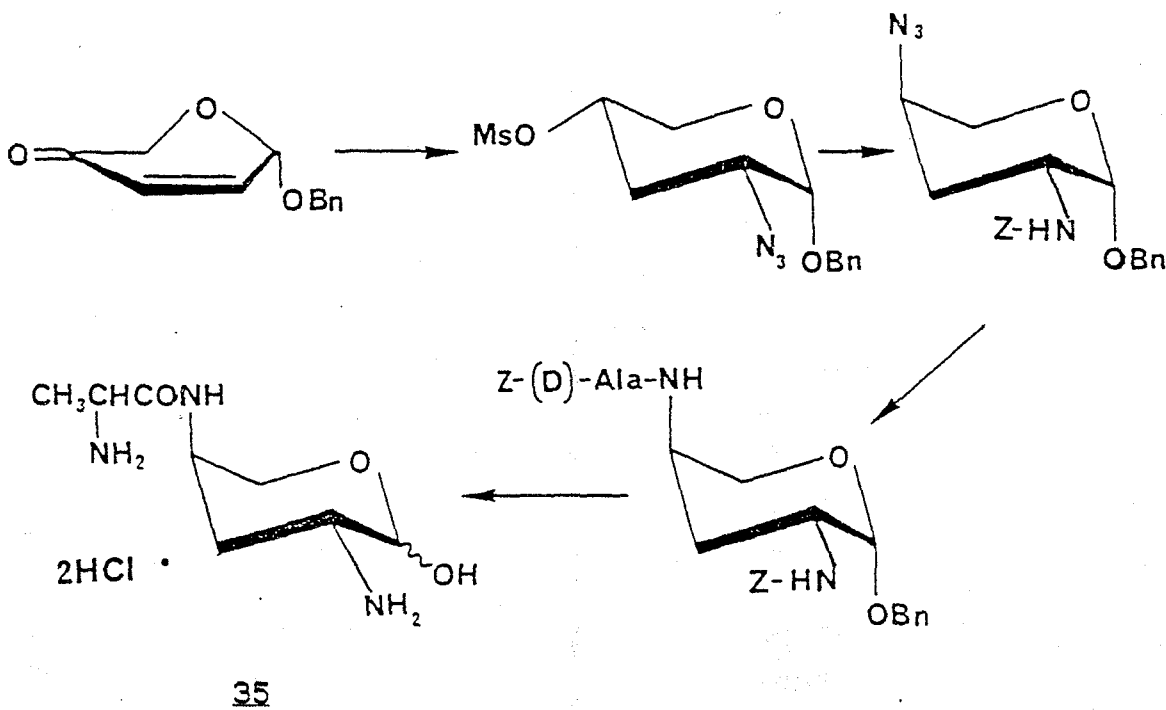
ΣΧΗΜΑ 22

θ) Ενώσεων με αντιθρομβωτικές ιδιότητες⁶⁴ (Σχήμα 23).

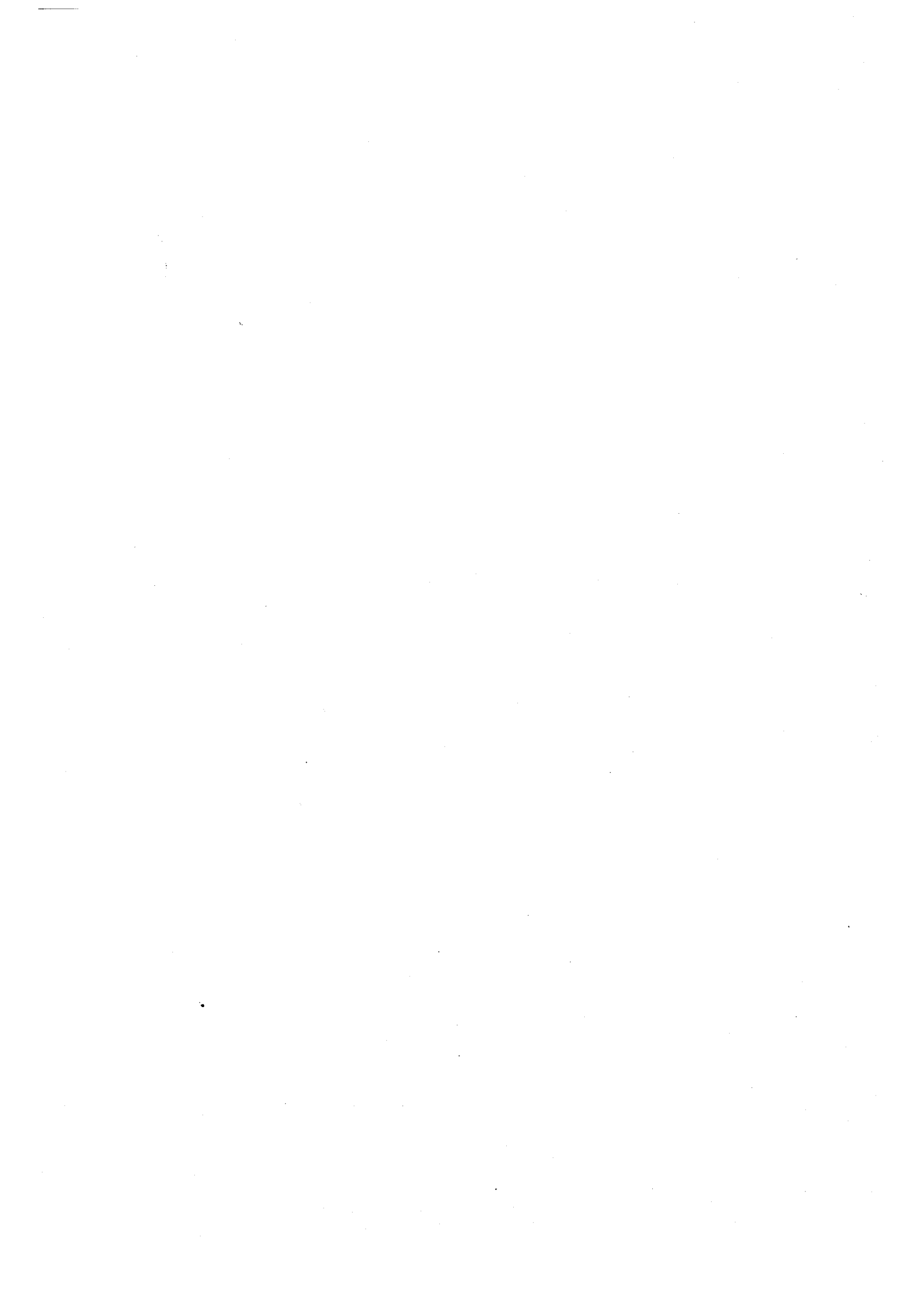


ΣΧΗΜΑ 23

- ι) Βάσεων Mannich⁶⁵.
- κ) Συμπαθομιμητικών αμινών³.
- λ) Φερομονών^{40, 41, 42}.
- μ) Του σακχαρικού τμήματος της νογκαλαμικίνης⁶⁶.
- ν) Της κορτασερόνης⁶⁷.
- ξ) Της 3-δεοξυ-προυμικίνης⁵ **35** (Σχήμα 24).



ΣΧΗΜΑ 24



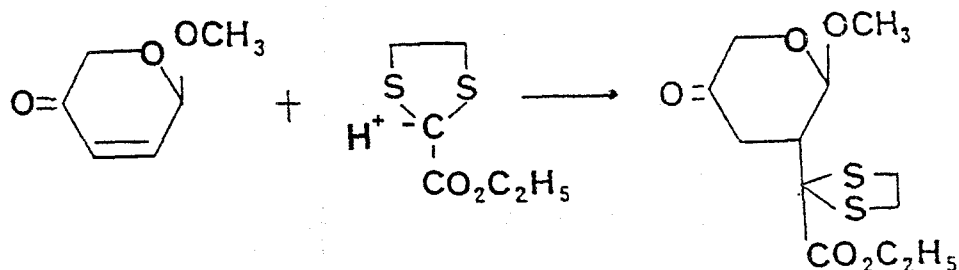
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ (MICHAEL) ΣΤΙΣ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΕΣ.

Οι πρώτες αντιδράσεις 1,4-προσθήκης στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες έγιναν από το 1970 από το Μ. Γεωργιάδη^{45α}, (ανακοινώθηκαν^{45β} όμως το 1976). Ακολούθησε ένας μεγάλος αριθμός αντιδράσεων 1,4-προσθήκης με ποικιλία πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων.

2.1.1. 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΚΑΡΒΑΝΙΟΝΤΩΝ

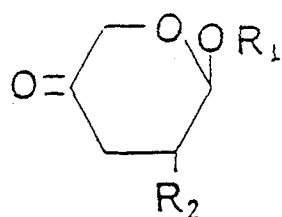
Ο Paulsen⁶⁸ το 1976 μελέτησε την προσθήκη καρβανιόντων στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες (Σχήμα 25). Ως προς τη στεreoχημεία της προσθήκης, παρατήρησε ότι ο εισερχόμενος υποκαταστάτης διευθετείται σε θέση *trans* ως προς την 6-μεθοξυ-ομάδα 36.



36

ΣΧΗΜΑ 25

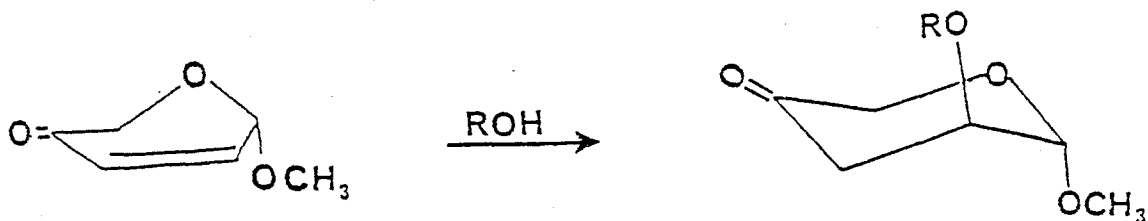
Το 1977 ο Achmatowicz⁶⁹ και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν την προσθήκη μιας σειράς ενώσεων, με ενεργό μεθυλενομάδα παρουσία κορεσμένου διαλύματος NaHCO₃. Έτσι οδηγήθηκαν στα προϊόντα 37 έως 45 (Σχήμα 26), στα οποία ο εισερχόμενος υποκαταστάτης διευθετείται σε θέση *trans* ως προς την αξονική 6-μεθοξυ-ομάδα.



| | R ₁ | R ₂ |
|-----------|------------------|---|
| <u>37</u> | -CH ₃ | -CH ₂ NO ₂ |
| <u>38</u> | -CH ₃ | -CH(NO ₂)CH ₂ CH ₃ |
| <u>39</u> | -CH ₃ | -CH(NO ₂)COOC ₂ H ₅ |
| <u>40</u> | -CH ₃ | -CH(COOC ₂ H ₅) ₂ |
| <u>41</u> | -CH ₃ | -CH(CN)COOC ₂ H ₅ |
| <u>42</u> | -CH ₃ | -CH(COCH ₃)COOC ₂ H ₅ |
| <u>43</u> | -CH ₃ | -CH(COCH ₃) ₂ |
| <u>44</u> | -H | -CH(COCH ₃)COOC ₂ H ₅ |
| <u>45</u> | -COPh | -CH(COCH ₃)COOC ₂ H ₅ |

ΣΧΗΜΑ 26

Αξιοσημείωτο είναι ότι υπό τις αυτές συνθήκες αλλά με πολύ μεγάλους χρόνους αντίδρασης (μια εβδομάδα), γίνεται η προσθήκη Michael της CH₃OH ή της C₂H₅OH δίδοντας το trans διαακυλοξυ-παράγωγο⁶⁹ (Σχήμα 27).

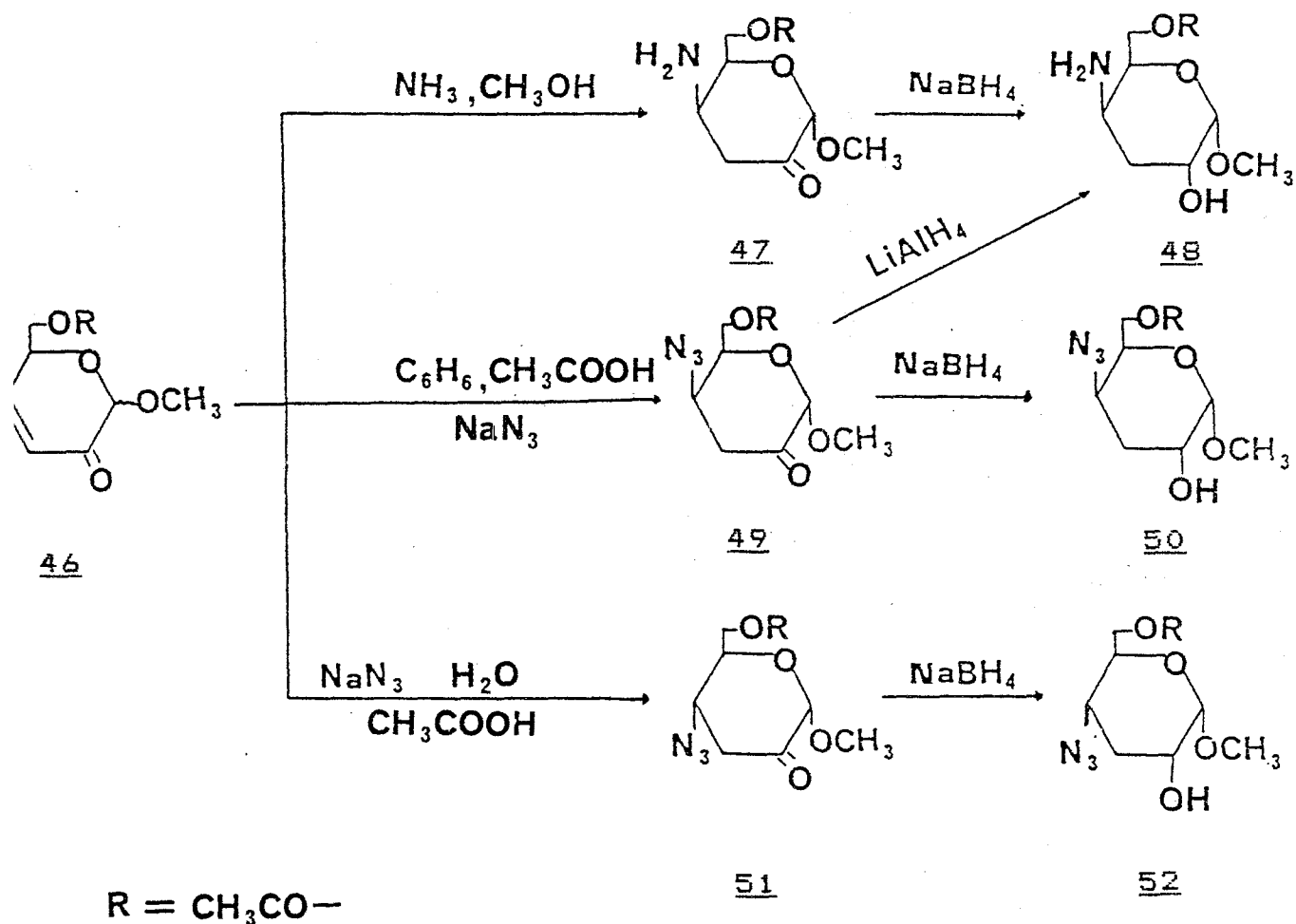


ΣΧΗΜΑ 27

2.1.2.

1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΜΙΝΟΕΝΩΣΕΩΝ, ΑΖΙΔΟΜΑΔΟΣ

Οι Gregersen και Petersen⁷⁰ μελέτησαν την προσθήκη αμ-
μωνίας και υδραζωτικού οξέος στην α,β-ακόρεστη κετόνη 46,
(Σχήμα 28).



ΣΧΗΜΑ 28

Όπως φαίνεται και από το παραπάνω σχήμα:

α) Η προσθήκη της αμμωνίας γίνεται στερεοεκλεκτικά και δίνει το προϊόν 47 με την αμινομάδα σε αξονική θέση (δηλαδή η προσθήκη Michael σε βασικό περιβάλλον δίνει το κινητικά ευνοούμενο προϊόν). Παραπέρα αναγωγή με NaBH_4 δίνει την υδροξυλομάδα σε ισημερινή θέση 48.

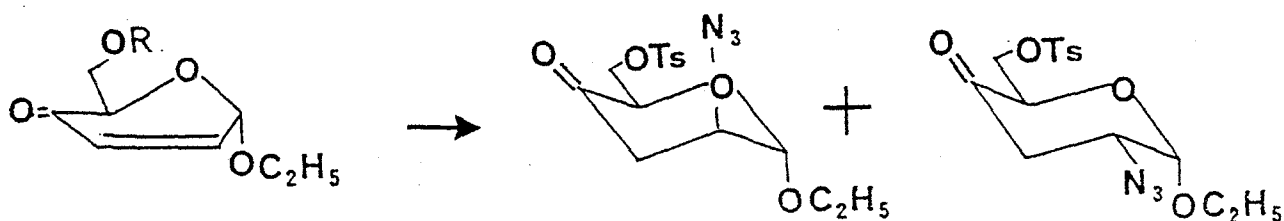
β) Η προσθήκη της αζιδομάδος όταν γίνεται σε βενζόλιο/οξικό οξύ (δηλαδή σε ασθενώς όξινο περιβάλλον) δίνει το κινητικά

ευνοούμενο προϊόν 49 που με αναγωγή δίνει τα 48, 50, με την υδροξυλομάδα σε ισημερινή θέση.

γ) Αντίθετα όταν η προσθήκη της αζιδομάδος γίνεται σε νερό / οξικό οξύ (δηλαδή σε ισχυρά όξινο περιβάλλον), λαμβάνεται το θερμοδυναμικά ευνοούμενο προϊόν με την αζιδομάδα σε ισημερινή θέση 51, το οποίο με NaBH_4 και πάλι την HO -ομάδα σε ισημερινή θέση 52.

Παρόλο που δεν αναφέρεται από τους Gregersen, Petersen πρέπει και στην περίπτωση αυτή να προηγείται ο σχηματισμός του προϊόντος 49, το οποίο με την πάροδο του χρόνου στις ισχυρά όξινες συνθήκες ($\text{H}_2\text{O} / \text{AcOH}$) πρέπει να ισομεριώνεται ποσοτικά προς το θερμοδυναμικά σταθερότερο προϊόν 51.

Πράγματι αυτό πιστοποιήθηκε το 1977 όταν ο Gero και οι συνεργάτες^{53, 71, 72} βρήκαν ότι επίδραση υδατικού διαλύματος NaN_3 παρουσία οξικού οξέος στην 2H-πυραν-3(6H)-όνη 53 δίνει το κινητικά ευνοούμενο προϊόν 54 με την αζιδομάδα σε αξονική θέση. Το προϊόν αυτό σχηματίζεται μέσα σε πέντε λεπτά. Μεγαλύτεροι χρόνοι αντίδρασης έχουν ως αποτέλεσμα το σταδιακό μετασχηματισμό του 54 στο σταθερότερο θερμοδυναμικά ισομερές 55. Έτσι εάν η αντίδραση διαρκέσει πέντε ώρες η αναλογία των προϊόντων γίνεται 6:4 υπέρ του ισομερούς 55. Τα ίδια παρατηρήθηκαν και για τις 2H-πυραν-3(6H)-όνες 56, 57, 58 (Σχήμα 29).



R = -Ts , 53

54

55

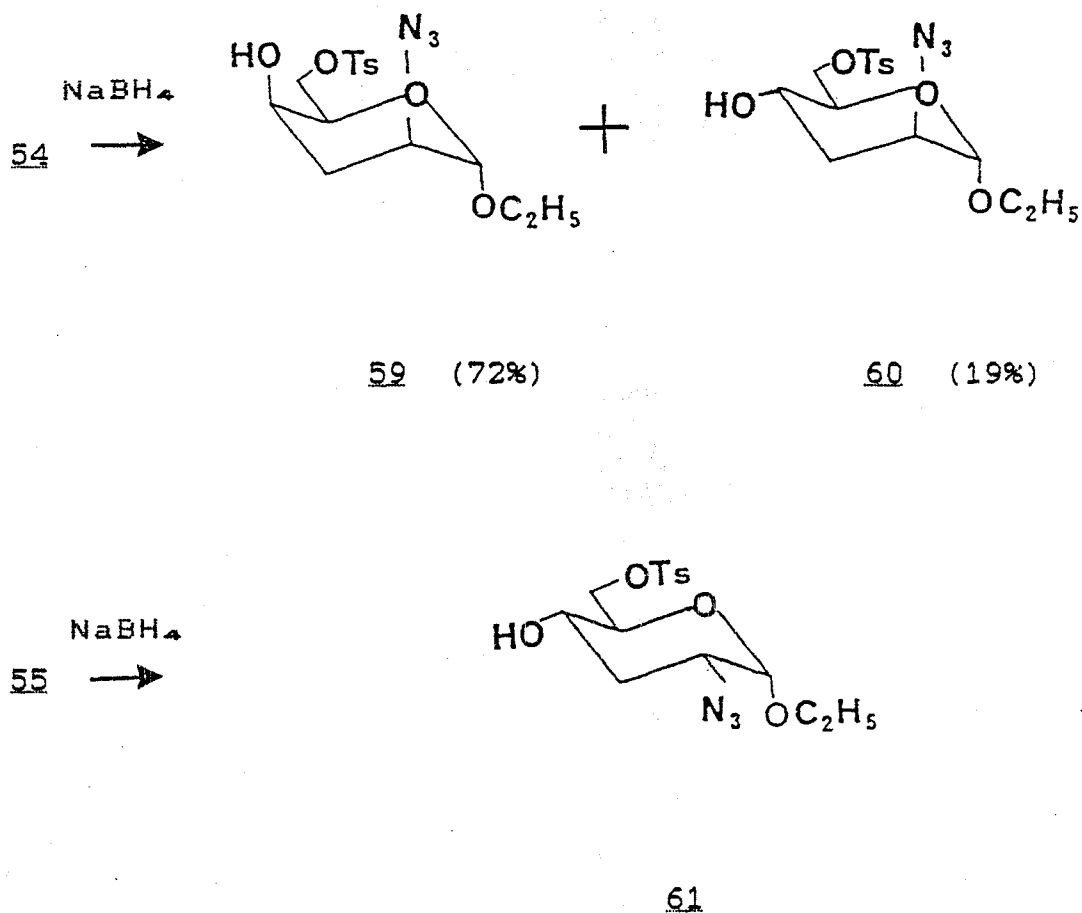
R = -H , 56

R = -Bn , 57

R = -CPh₃ , 58

ΣΧΗΜΑ 29

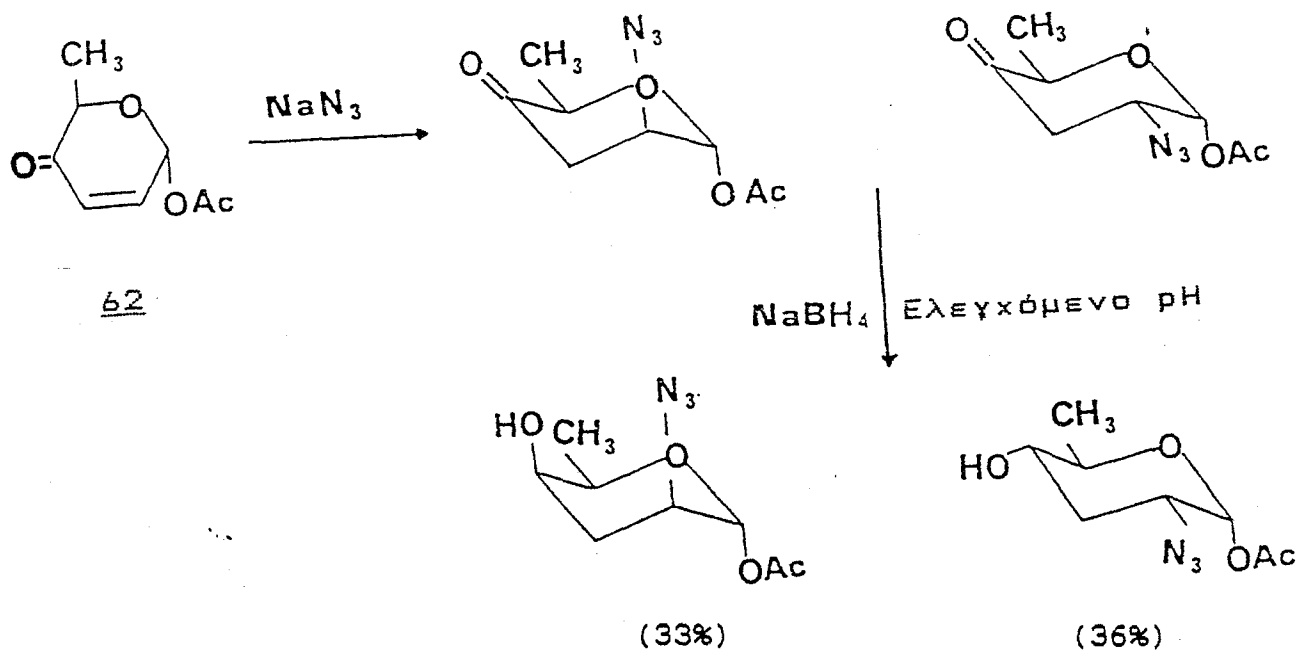
Αναγωγή των παραγώγων 54, 55 με NaBH_4 οδήγησε στα προϊόντα 59, 60, 61 (Σχήμα 30).



ΣΧΗΜΑ 30

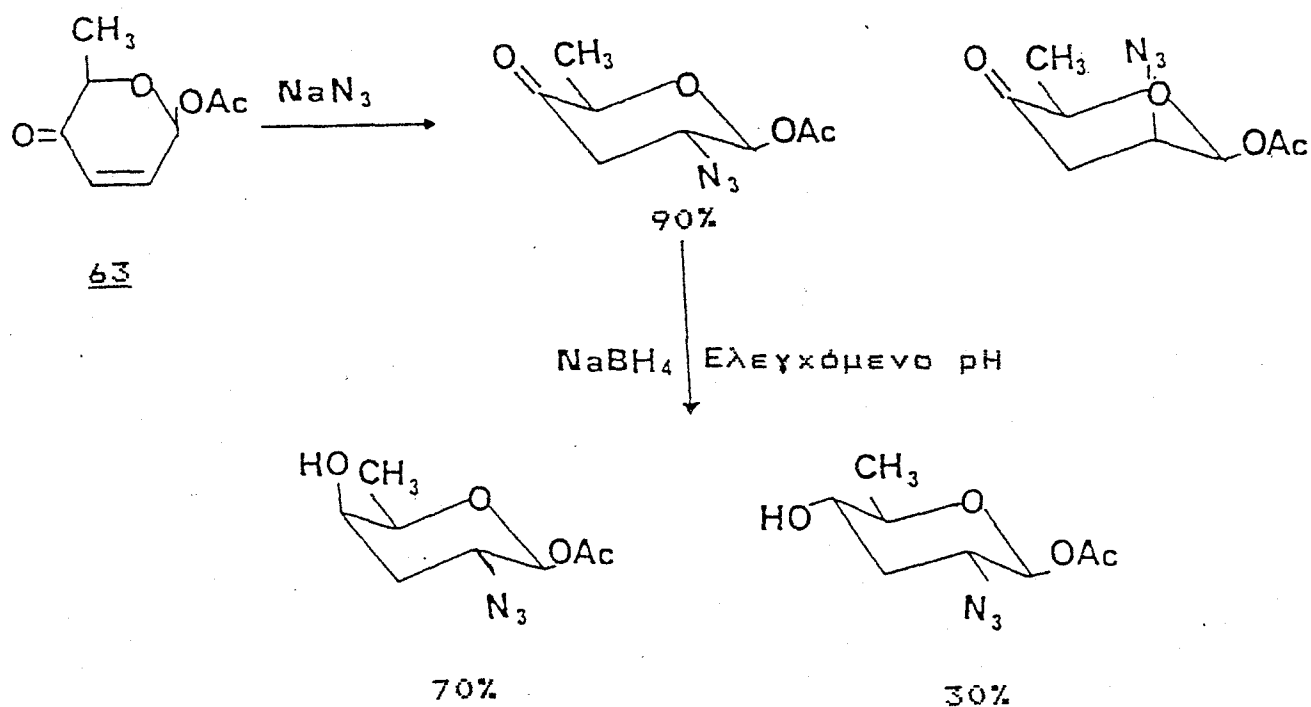
Καλύτερες συνθήκες στερεοηλεκτρονικού ελέγχου της 1,4-προσθήκης ανακοινώθηκαν από το Sakakibara και τους συνεργάτες⁷³ του, οι οποίοι χρησιμοποιώντας HN_3 σε χλωροφόρμιο στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες 55, 56 οδηγούνται αποκλειστικά στα κινητικά ευνοούμενα, διαξονικά αζιδοπαράγωγα.

Ο Η. Κουλαδούρος στη διδακτορική του διατριβή² αναφέρει ότι η προσθήκη αζιδομάδος σε THF / AcOH στην ένωση 62, γίνεται και από τις δύο πλευρές του διπλού δεσμού. Η *in situ* αναγωγή με NaBH_4 γίνεται στους 0°C υπό ελεγχόμενο pH (ούτως ώστε να παρεμποδίζεται η retro-Michael κατά την αναγωγή) και παρουσιάζει στερεοεκλεκτικότητα (Σχήμα 31).



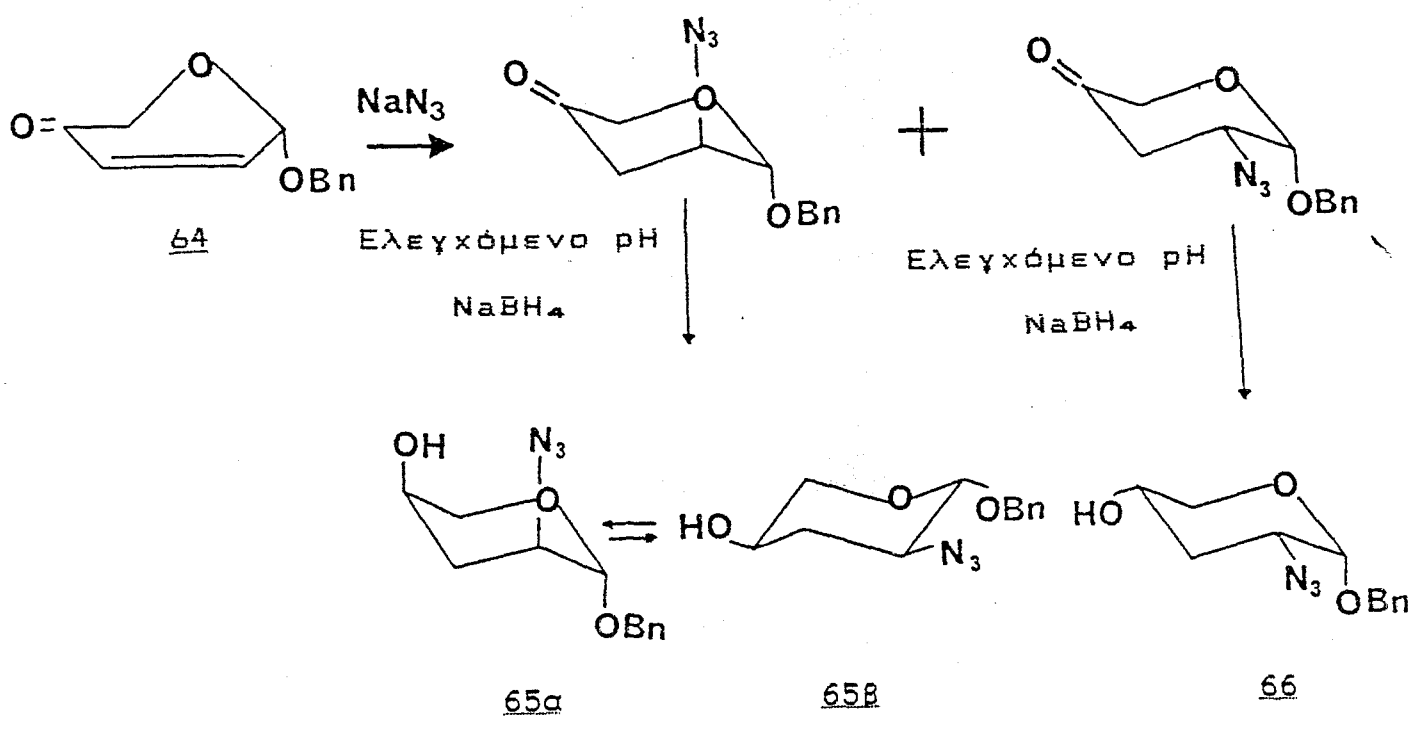
ΣΧΗΜΑ 31

Επίσης αναφέρει ότι η προσθήκη αζιδομάδος στην ένωση 63 (που έχει την δ-ακυλόξυ-ομάδα ψευδοϊσημερινή) γίνεται στερεο-εκλεκτικά σε αντίθεση με την ενσυνεχεία αναγωγή με NaBH_4 (Σχήμα 32).



ΣΧΗΜΑ 32

Η Κωνσταντίνου Κόκοτου στη διδακτορική της διατριβή⁵ αναφέρει ότι η προσθήκη αζιδομάδας και η *in situ* αναγωγή με NaBH_4 (σε $\text{pH}=4-5$) στην 64 δίνει τα προϊόντα 65α, 65β, 66, επιβεβαιώνοντας έτσι τα ευρήματα του Κουλαδούρου (Σχήμα 33).

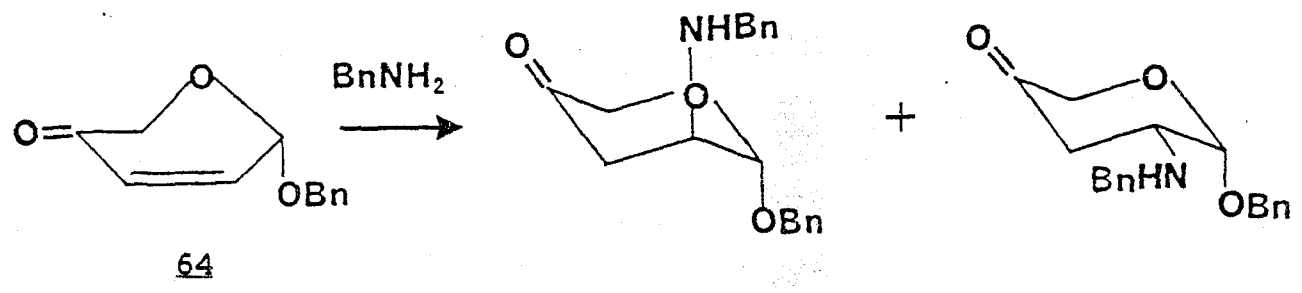


ΣΧΗΜΑ 33

2.1.3. 1,4-ΠΡΟΣΒΗΚΗ ΑΜΙΝΩΝ

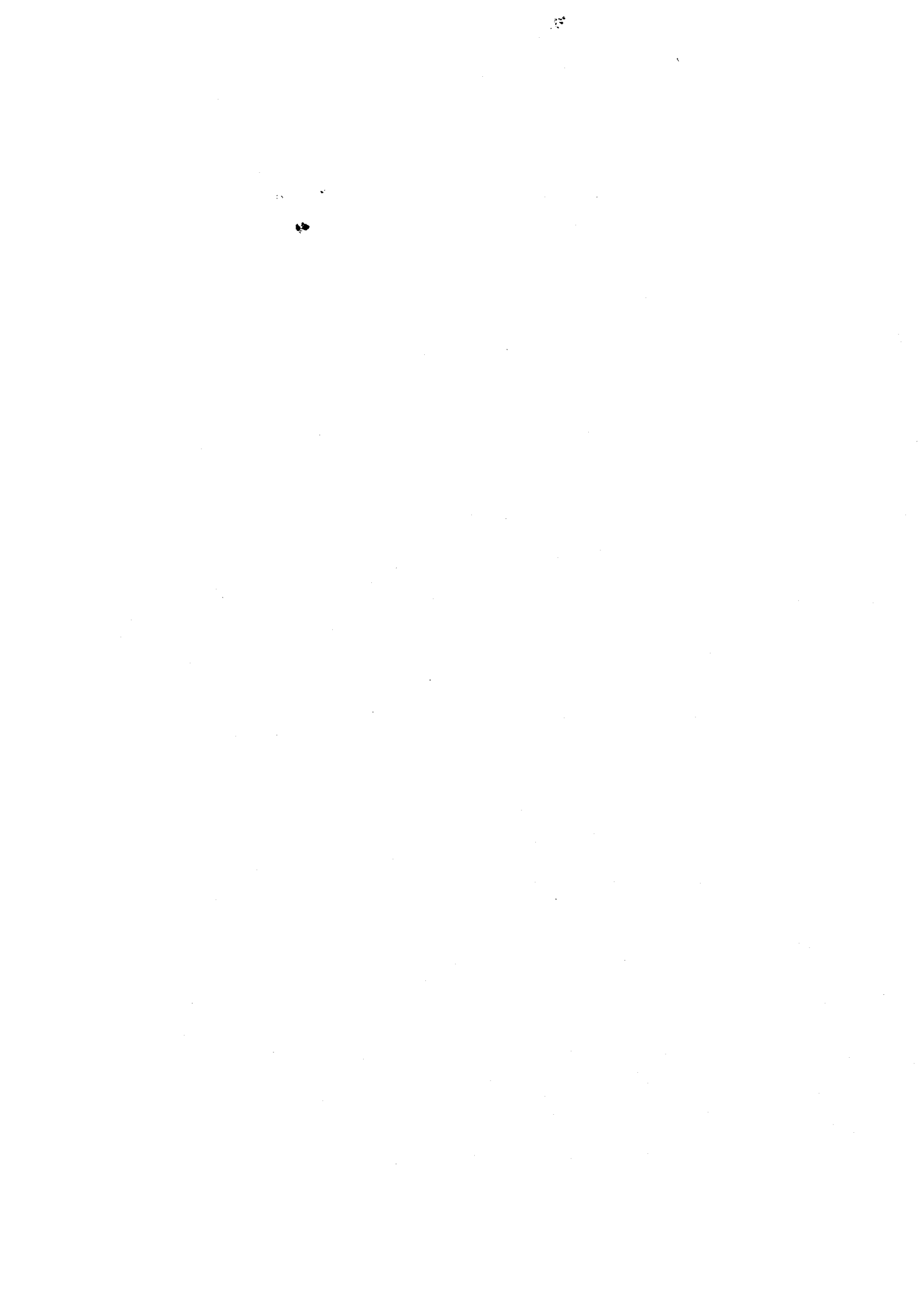
Η προσθήκη μεθυλαμίνης, διμεθυλαμίνης και N-μεθυλοπιπεραζίνης ανακοινώθηκε το 1976 από το Γεωργιάδη⁴⁵. Τα προϊόντα αυτά μελετήθηκαν μόνο ως προς τη βιολογική τους δραστηριότητα. Ορισμένα από τα παράγωγα αυτά είχαν λίγο καλύτερη αντικοκκιδιακή δράση από τις μητρικές 2H-πυραν-3(6H)-όνες.

Επίσης έχει γίνει και η προσθήκη βενζυλαμίνης⁵ στην ένωση 64 (Σχήμα 34).



ΣΧΗΜΑ 34

Όπως φαίνεται και από το πιο πάνω σχήμα η παρουσία της 2,6-γέφυρας, έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό μόνο των 5-αξονικών προϊόντων.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3. ΑΝΟΣΟΒΙΟΔΙΕΓΕΡΤΕΣ-ΜΙΟΥΡΑΜΥΛΟΔΙΠΕΠΤΙΔΙΑ

3.1. ΑΝΟΣΟΒΙΟΔΙΕΓΕΡΣΗ⁷⁵

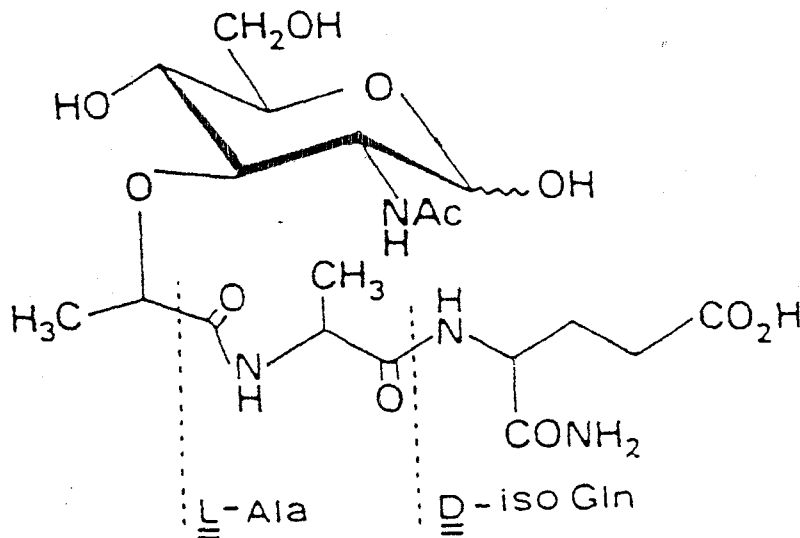
Από την αρχαιότητα ήταν γνωστή η ύπαρξη του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και η δυνατότητα ενίσχυσης του. Η εξέλιξη όμως στον τομέα αυτό ξεκίνησε το 1942. Τότε οι Freund και McDermott ανακάλυψαν ότι νεκροί βάκιλλοι φυματίωσης αναμειγμένοι με παραφινέλαιο και γαλακτοματοποιητές αποτελούν ένα σκεύασμα (Adjuvant), το οποίο έχει την ικανότητα να προκαλεί πλήρη ανοσοανταπόκριση σε αντιγόνα που διαφορετικά θα ήταν αναποτελεσματικά. Το σκεύασμα αυτό έκτοτε αποτελεί μέτρο σύγκρισης για την εκτίμηση της δραστηριότητας των διαφόρων ανοσοβιοδιεγερτών. Την τελευταία δεκαετία έχουν βρεθεί μια σειρά από ενώσεις οι οποίες εμπλέκονται στους μηχανισμούς διεγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος^{76,77}. Εν συντομία αναφέρουμε:

- α) Την ιντερφερόνη- γ και ορισμένα κορτικοστεροειδή που σχετίζονται με την αναγνώριση των διαφόρων αντιγόνων.
- β) Την ιντερλευκίνη-1, την κυκλοσπορίνη Α, το λεβαμιζόλ, και τα δομικά συστατικά των κυτταρικών τοιχωμάτων των βακτηρίων, που λειτουργούν σαν εναύσματα της ανοσοανταπόκρισης.
- γ) Την ιντερλευκίνη-2 που ενισχύει την ανοσοανταπόκριση.
- δ) Την ισταμίνη, την προσταγλαδίνη- E_2 και ορισμένους μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος που δρουν μέσω του ενδοκρινικού συστήματος.

ΜΙΟΥΡΑΜΥΛΟΔΙΠΕΠΤΙΔΙΑ

Μετά την ανακάλυψη του σκευάσματος του Freund το 1942, ακολούθησαν μια σειρά μελετών έδειξαν ότι τα δομικά συστατικά των κυτταρικών τοιχωμάτων των βακτηρίων, δηλαδή, η μουρεΐνη, οι λιποπρωτεΐνες, οι λιποπολυσακχαρίτες και οι πεπτιδογλυκάνες αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα ως σήματα κινδύνου, προκαλώντας έτσι ανοσοβιοδιέγερση.

Το 1974 ο Lederer⁷⁹ ανακάλυψε ότι για την έναρξη της ανοσοανταπόκρισης δεν ήταν αναγκαία ολόκληρη η πολυμερική αλυσίδα των πεπτιδογλυκανών, αλλά αρκούσε μια βασική δομική μονάδα, η N-ακέτυλο-μιοουραμυλο-L-αλανυλο D-ισογλουταμίνη 72. Η ένωση αυτή εν συντομία ονομάζεται μιοουραμυλοδιπεπτίδιο (MDP).



72

Το MDP είναι ένα πολλά υποσχόμενο μόριο στον τομέα της ανοσοβιοδιέγερσης και της βελτίωσης της ασφάλειας κατά τη χρήση ορών. Το MDP επιτυγχάνει ανοσοβιοδιέγερση όση και ολόκληρο το κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων και διεγείρει τόσο τα μακροφάγα κύτταρα, όσο και τα Β και Τ λεμφοκύτταρα⁷⁹. Από την ανεύρεση του μέχρι σήμερα, έχουν συντεθεί και μελετηθεί ως προς τη βιολογική τους δράση, ένας πολύ μεγάλος αριθμός αναλόγων του^{80, 81, 82}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1.

ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Συμπαθομιμητικές ενώσεις⁸³ ονομάζεται μια κατηγορία αμινών, που έχουν όμοια βιολογική δράση με τις ουσίες που εκκρίνουν τα αδρενεργικά κέντρα. Η δράση των συμπαθομιμητικών αμινών στον οργανισμό διακρίνεται σε έξι τύπους:

- i) Περιφεριακή ερεθιστική δράση
- ii) Περιφεριακή παρεμποδιστική δράση
- iii) Καρδιακή ερεθιστική δράση
- iv) Μεταβολική δράση
- v) Δράση επί του ενδοκρινικού συστήματος
- vi) Δράση επί του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.).

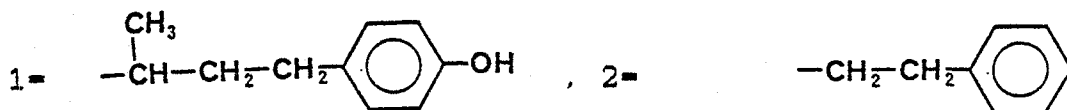
Οι συμπαθομιμητικές αμίνες όπως είναι φανερό έχουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών επιδράσεων^{83α, 84, 85}. Οι υποδοχείς επί των οποίων δρουν οι ενώσεις αυτές διακρίνονται σε α και β. Επίδραση σε α υποδοχείς (α_1 και α_2) δημιουργεί εν γένει ερεθισμό, ενώ επίδραση σε β υποδοχείς (β_1 και β_2) επιφέρει εν γένει κατευνασμό. Έτσι η ισοπροτερενόλη που δρά αποκλειστικά σε β υποδοχείς ελαττώνει την πίεση του αίματος, ενώ αντίθετα η φαινυλεφρίνη (Πίνακας 1) που δρά μόνο σε α υποδοχείς, αυξάνει την πίεση του αίματος^{85, 86}. Παρακάτω παρατίθεται ο πίνακας 1, ο οποίος δείχνει τη χημική δομή και τις κύριες κλινικές χρήσεις των σημαντικότερων συμπαθομιμητικών αμινών. Ο πίνακας αυτός έχει ληφθεί από το κλασικό βιβλίο The Pharmacological Basis of Therapeutics^{83α} και παρατίθεται ως έχει.

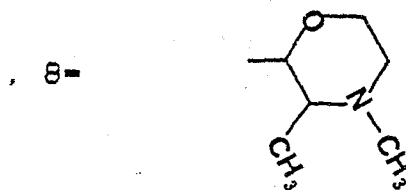
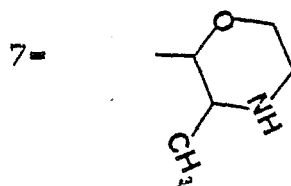
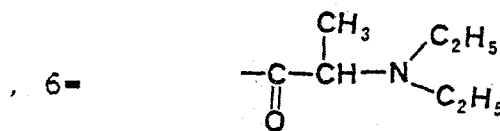
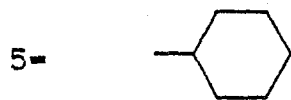
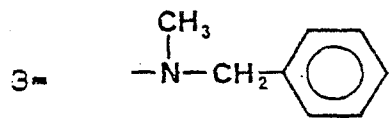
ΠΙΝΑΚΑΣ 1

CHEMICAL STRUCTURES AND MAIN CLINICAL USES OF IMPORTANT SYMPATHOMIMETIC DRUGS

| | | | | | MAIN CLINICAL USES | | |
|---------------------|--|------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------|
| | | | | | α Receptor A N P V | β Receptor B C U | CNS,(|
| Phenylethylamine | | H | H | H | | | |
| Epinephrine | 3-OH,4-OH | OH | H | CH ₃ | A, P,V | B,C | |
| Norepinephrine | 3-OH,4-OH | OH | H | H | P | | |
| Dopamine | 3-OH,4-OH | H | H | H | P | | |
| Dobutamine | 3-OH,4-OH | H | H | 1 * | | C | |
| Ethylnorepinephrine | 3-OH,4-OH | OH | CH ₂ CH ₃ | H | | B | |
| Isoproterenol | 3-OH,4-OH | OH | H | CH(CH ₃) ₂ | | B,C | |
| Isoetharine | 3-OH,4-OH | OH | CH ₂ CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | | B | |
| Metaproterenol | 3-OH,5-OH | OH | H | CH(CH ₃) ₂ | | B | |
| Terbutaline | 3-OH,5-OH | OH | H | C(CH ₃) ₃ | | B, U | |
| Metaraminol | 3-OH | OH | CH ₃ | H | P | | |
| Phenylephrine | 3-OH | OH | H | CH ₃ | N,P | | |
| Tyramine | 4-OH | H | H | H | | | |
| Hydroxyamphetamine | 4-OH | H | CH ₃ | H | | | |
| Ritodrine | 4-OH | OH | CH ₃ | 2 * | | | U |
| Prenalterol | 4-OH | OH ‡ | H | -CH(CH ₃) ₂ | | C | |
| Methoxamine | 2-OCH ₃ ,5-OCH ₃ | OH | CH ₃ | H | P | | |
| Albuterol | 3-CH ₂ OH,4-OH | OH | H | C(CH ₃) ₃ | | B, U | |
| Amphetamine | | H | CH ₃ | H | | | CNS |
| Methamphetamine | | H | CH ₃ | CH ₃ | | | CNS |
| Benzphetamine | | H | CH ₃ | 3 * | | | |
| Ephedrine | | OH | CH ₃ | CH ₃ | N,P | B,C | |
| Phenylpropanolamine | | OH | CH ₃ | H | N | | |
| Mephentermine | | H | 4 * | CH ₃ | N,P | | |
| Phentermine | | H | 4 * | H | | | |
| Fenfluramine | 3-CF ₃ | H | CH ₃ | C ₂ H ₅ | | | |
| Propylhexedrine | 5 * | H | CH ₃ | CH ₃ | N | | |
| Diethylpropion | | | | 6 * | | | |
| Phenmetrazine | | | | 7 * | | | |
| Phendimetrazine | | | | 8 * | | | |

* Οι αριθμοί που φέρουν αστερίσκο αναφέρονται στους παρακάτω υποκαταστάτες. Ο υποκαταστάτης 3 αντικαθιστά το άτομο του αζώτου, ο υποκαταστάτης 5 αντικαθιστά τον αρωματικό δακτύλιο, ενώ οι 6, 7, 8, είναι συνδεδεμένοι απ'ευθείας με τον αρωματικό δακτύλιο και αντικαθιστούν την αιθυλαμινομάδα.





** Η προναλτερόλη φέρει μια μεθυλενόξυ-ομάδα (-OCH₂-) με-
ταξύ του αρωματικού δακτυλίου και του β άνθρακος.

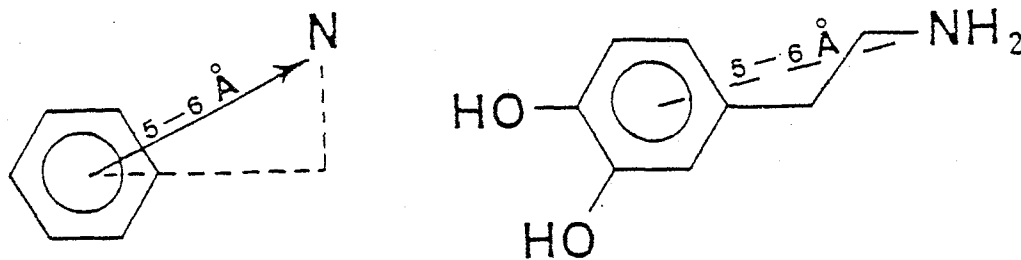
Τα σύμβολα που υπάρχουν στη στήλη που αναφέρεται στις
κλινικές χρήσεις των ενώσεων αυτών ερμηνεύονται ως εξής:

| | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| A = Αλλεργικές αντιδράσεις | (Allergic reactions) |
| N = Ρινική αποσυμφόρηση | (Nasal decongestion) |
| P = Αγγειοπιεστικό | (Pressor) |
| V = Άλλη τοπική αγγειοσύσπαση | (Other local vasocon- striction) |
| B = Βρογχοδιασταλτικό | (Bronchodilator) |
| C = Καρδιακό | (Cardiac) |
| U = Δρα επι της μήτρας | (Uterus) |
| O = Άνορεξιογόνο | (Anorectic) |

K.N.Σ. = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα οι συμπαθο-
μιμητικές αμίνες μπορούν να θεωρηθούν παράγωγα της β-φαινυλ-
αιθυλαμίνης. Η σχέση δομής δραστηριότητας^{87, 88, 89} των αμινών
αυτών έχει μελετηθεί εκτεταμένα εξ αιτίας του μεγάλου φαρμα-
κολογικού τους ενδιαφέροντος. Τα μέχρι σήμερα ερευνητικά απο-
τελέσματα στον τομέα αυτόν είναι τα ακόλουθα:

α) Απαραίτητη προϋπόθεση για την ύπαρξη συμπαθομιμητικής δραστηριότητας είναι η απόσταση ανάμεσα στο N-άτομο της αμινομάδας και του κέντρου του αρωματικού δακτυλίου να είναι της τάξης των 5-6 Å (Σχήμα 37).



ΣΧΗΜΑ 37

β) Υποκατάσταση στην αμινομάδα: Καθορίζει τη δράση των συμπαθομιμητικών αμινών ως προς τους α και β υποδοχείς. Η Νορ-αδρεναλίνη για παράδειγμα επιδρά μόνο στους α υποδοχείς ενώ, η N-μεθυλ-νοραδρεναλίνη (δηλαδή η Αδρεναλίνη) επιδρά και στους α και στους β υποδοχείς. Αυξάνοντας (με μέγιστο την N-ισοπροπυλομάδα) την αλυσίδα του N-υποκαταστάτη αυξάνεται η β δραστηριότητα, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνεται η α δραστηριότητα.

γ) Υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο: Η ύπαρξη υδροξυλομάδων στις θέσεις 3,4 του αρωματικού δακτυλίου (Κατεχολαμίνες) αυξάνει την α αλλά και τη β δραστηριότητα. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι απαραίτητη είναι η ύπαρξη μόνο της 4-υδροξυλομάδας γιατί η 3-υδροξυλομάδα μπορεί να προστεθεί βιοσυνθετικά με τη δράση ενός ενζύμου, της υδροξυλάσης της τυροσίνης. Για την έκκριση λιπαρών οξέων στο αίμα αρκεί η παρουσία της 4-υδροξυλομάδας. Η απουσία των υδροξυλομάδων, ειδικά της θέσης 3 αυξάνει σημαντικά τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου, επειδή δεν μπορεί να δράσει πάνω στην ένωση η COMT (βλ. Κεφ. 4.3.).

δ) Υποκατάσταση στον α-άνθρακα: Η ύπαρξη ανθρακικής αλυσίδας στον α-άνθρακα, παρεμποδίζει την όξειδωση της ένωσης από την MAO (βλ. Κεφ. 4.3.), με αποτέλεσμα την αύξηση της διάρκειας δράσης του φαρμάκου αλλά και της έμμεσης συμπαθομιμητικής του δράσης.

ε) Υποκατάσταση στον β-άνθρακα: Η παρουσία υδροξυλομάδος στον β-άνθρακα αυξάνει την α και β δραστηριότητα και μειώνει

τη κεντρική δράση. Επίσης είναι απαραίτητη για την έκκριση των λιπαρών οξέων στο αίμα.

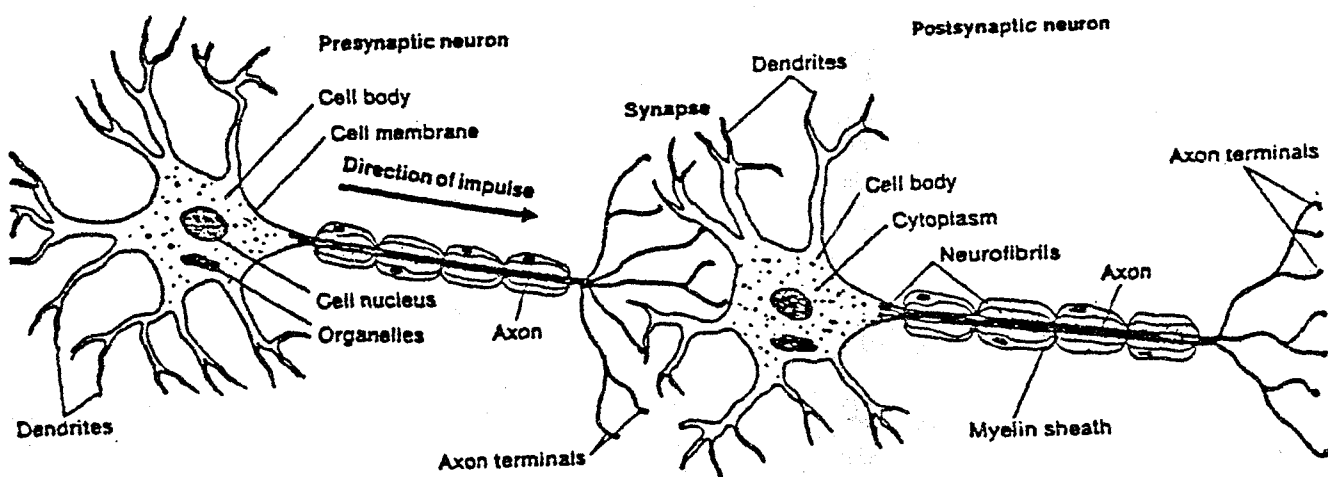
στ) Οπτική καθαρότης: Υποκατάσταση στον α- ή β-άνθρακα δημιουργεί οπτικά ισομερή. Οι υποκατεστημένες στον β-άνθρακα αριστερόστροφες κατεχολαμίνες έχουν από 7 έως 20 φορές μεγαλύτερη περιφερειακή δραστικότητα από τις αντίστοιχες δεξιόστροφες. Αντίθετα οι υποκατεστημένες στον α-άνθρακα δεξιόστροφες κατεχολαμίνες εμφανίζουν μεγαλύτερη κεντρική και περιφερειακή δραστικότητα από τις αντίστοιχες αριστερόστροφες.

4.2.

ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

Νευροδιαβιβαστές⁹⁰ ονομάζονται οι χημικές ενώσεις, οι οποίες δια μέσου της νευρικής συνάψεως μεταφέρουν τις διεγέρσεις από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο. Πιο αναλυτικά κατά τη νευροδιαβίβαση^{91,92} λαμβάνουν χώρα τα εξής:

α) Ένα ερέθισμα δημιουργεί ένα ηλεκτρικό δυναμικό στην κυτταρική μεμβράνη ενός προσυναπτικού νεύρου. Το ηλεκτρικό αυτό σήμα, διαδίδεται δια μέσω του νεύρου μέχρι τις απολήξεις του άξονα (Σχήμα 38).

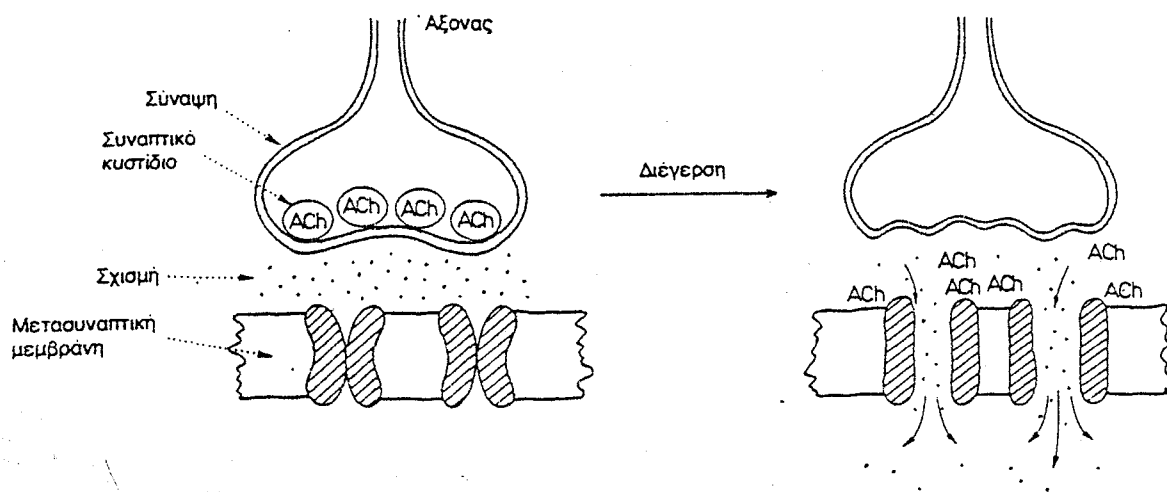


ΣΧΗΜΑ 38 Νευροδιαβίβαση. Απο το Chem.Eng. News, 61(35),22 (1983)

β) Εκεί αναγκάζει τις κυψελίδες των απολήξεων του άξονα, να αδειάσουν το περιεχόμενό τους στον κενό χώρο της σύναψης, μεταξύ των δύο νευρών (exocytosis). Ο χώρος αυτός έχει μήκος από 20 έως 50 nm.

γ) Μετά οι νευροδιαβιβαστές απορροφώνται πρόσκαιρα από ειδικούς υποδοχείς στη μετασυναπτική μεμβράνη, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της διαπερατότητας της (Σχήμα 39).

δ) Έτσι ιόντα Na^+ διαπερνούν ελεύθερα πλέον τη μετασυναπτική μεμβράνη και δημιουργούν ένα δευτερογενές ηλεκτρικό δυναμικό ανάλογο του ερεθίσματος.



Αριστερά: Σύναψη σε ηρεμία. Η μετασυναπτική μεμβράνη είναι αδιαπερατή στα ιόντα Na^+ (μαύρες κηλίδες). ACh = νευροδιαβιβαστής.

Δεξιά: Σύναψη σε διέγερση. Ο νευροδιαβιβαστής ενώνεται με τον υποδοχέα (με τις γραμμώσεις), στη μετασυναπτική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να αλλάζει η χωροδιάταξη της πρωτεΐνης και να μπορούν να εισέλθουν στο κύτταρο τα ιόντα Na^+ .

ΣΧΗΜΑ 39

ε) Τέλος οι νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται, η μετασυναπτική μεμβράνη επανέρχεται στη θέση της και οι κυψελίδες ξαναγεμίζουν με τους νευροδιαβιβαστές (endocytosis).

Μέχρι τώρα έχουν πιστοποιηθεί περισσότερες από 20 ενώσεις με ιδιότητες νευροδιαβιβαστού, όπως οι κατεχολαμίνες, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), η ακετυλοχολίνη, η σεροτονίνη, η

γλυκίνη, η ισταμίνη, διάφορα αμινοξέα και πεπτίδια, προσταγλαδίνες κ.λ.π.. Πιστεύεται ότι υπάρχουν περισσότεροι από 200 νευροδιαβιβαστές.

4.3.

ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ

Κατεχολαμίνες ονομάζονται οι συμπαθομιμητικές αμίνες που στις θέσεις 3-, 4- του αρωματικού δακτυλίου φέρουν υδροξυλομάδες. Η ονομασία τους προέρχεται από το ότι περιέχουν σαν δομική μονάδα την ο-υδρόξυ-φαινόλη γνωστότερη με το εμπειρικό όνομα κατεχόλη.

Οι κατεχολαμίνες βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο^{93,94}, από το αμινοξύ τυροσίνη. Εκτός από τη συμπαθομιμητική τους δράση είναι και νευροδιαβιβαστές^{95,96}, με σημαντικότερους εκπρόσωπους την αδρεναλίνη, την νοραδρεναλίνη και την ντοπαμίνη.

Στον οργανισμό οι κατεχολαμίνες ανενεργοποιούνται λόγω της μεταβολικής δράσης δύο ενζύμων:

i) Της κατεχολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) η οποία μεθυλιώνει τα φαινολικά υδροξύλια. Τα προκύπτοντα μεθόξυ-παράγωγα είναι εντελώς αδρανή.

ii) Της μονοαμινο-οξειδάσης (ΜΑΟ) η οποία απαμινώνει τις συμπαθομιμητικές αμίνες.

Εξ'αιτίας της ευρείας βιολογικής τους δράσης έχουν χρησιμοποιηθεί σαν μέσα χημειοθεραπείας αρκετών ανωμαλιών. Παραθέτουμε ορισμένες κλινικές χρήσεις τους:

α) Ασθένεια του Parkinson

Έχει βρέθει ότι όσοι πάσχουν από την ασθένεια αυτή έχουν έλλειψη ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Το γεγονός αυτό οφείλεται είτε στο ότι η βιοσυνθετική οδός της ντοπαμίνης δεν μπορεί να ολοκληρωθεί, είτε γιατί οι μεταβολίτες COMT και MAO υπάρχουν σε μεγαλύτερες από το φυσιολογικό ποσότητες. Η ασθένεια σχεδόν θεραπεύεται με τη χορήγηση L-DOPA. Η ένωση αυτή αφού διαπεράσει το αιματοεγκεφαλικό φράγμα μετατρέπεται στον εγκέφαλο σε ντοπαμίνη. Αντίθετα απευθείας χορήγηση ντοπαμίνης δεν φέρει κανένα αποτέλεσμα επειδή δεν δύναται να διαπεράσει το αιματοεγκεφαλικό φράγμα.

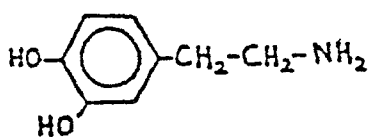
Β) Νευροψυχικές Διαταραχές

Άρκετές νευροψυχικές Διαταραχές οφείλονται στην περίσσεια ή την έλλειψη συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών. Η χρήση φαρμάκων που να επαναφέρουν στα φυσιολογικά πλαίσια τους νευροδιαβιβαστές αυτούς, είναι η βάση της μοντέρνας ψυχοφαρμακολογίας^{95, 96}.

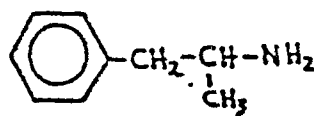
Περίσσεια νοραδρεναλίνης προκαλεί μανία, ενώ έλλειψη αυτής προκαλεί μελαγχολία. Περίσσεια ντοπαμίνης προκαλεί ψύχωση. Χαρακτηριστικό είναι ότι πολλά παραισθησιογόνα είναι μεθυλιωμένα ανάλογα των νευροδιαβιβαστών (Σχήμα 40).

ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

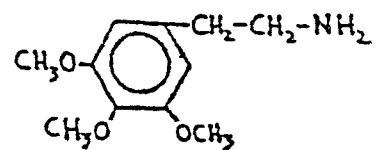
ΠΑΡΑΙΣΘΗΣΙΟΓΟΝΑ



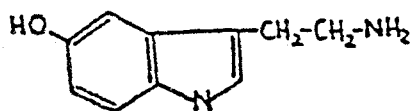
Ντοπαμίνη



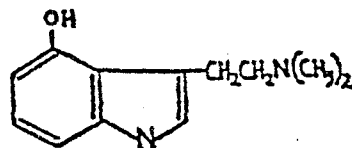
Αμφεταμίνη



Μεσκαλίνη



Σεροτονίνη



Ψυλοσίνη

ΣΧΗΜΑ 40

γ) Θεραπεία της υπέρτασης

Η θεραπεία της υπέρτασης με κατεχολαμίνες επιτυγχάνεται με δύο τρόπους:

i) Με χορήγηση κατεχολαμινών που να έχουν δράση μόνο πάνω σε β-υποδοχείς, έτσι ελαττώνεται η πίεση του αίματος.

ii) Με χορήγηση καταλλήλων παραγώγων των κατεχολαμινών⁹⁹ που να εμποδίζουν τη βιοσύνθεση εκείνων των φυσικών κατεχολαμινών που επιδρούν στους α υποδοχείς και αυξάνουν την πίεση του αίματος. Παράδειγμα τέτοιας συνθετικής κατεχολαμίνης είναι το α-μεθυλ-ντόπα¹⁰⁰. Αυτό στον οργανισμό μπλοκάρει τη βιοσυνθετική οδό της νοραδρεναλίνης, ενώ ταυτόχρονα μετατρέπεται στη μεθυλ-νοραδρεναλίνη, ουσία που δεν επηρεάζει την πίεση του αίματος.

4.4.

γ-ΑΜΙΝΟΒΟΥΤΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (GABA)

Το GABA είναι ο πιο κοινός παρεμποδιστικά δρών νευροδιαβιβαστής, στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό των θηλαστικών¹⁰¹. Η παρεμποδιστική του δράση οφείλεται στην ικανότητά του, να τροποποιεί τη διαπερατότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης και να δημιουργεί διαύλους διακίνησης ιόντων Cl⁻. Τα ιόντα αυτά, εισέρχονται μέσω της μετασυναπτικής μεμβράνης στο κύτταρο και προκαλούν πτώση του ηλεκτρικού του δυναμικού, με αποτέλεσμα την εξασθένιση του ερεθισμού.

Η βιοσύνθεση του επιτυγχάνεται από το L-γλουταμινικό οξύ με τη δράση της αντίστοιχης αποκαρβοξυλάσης (GAD), ενώ καταβολίζεται κυρίως προς ηλεκτρική ημιαλδεύδη με τρανσαμίνωση από τη GABA-τρανσαμινάση.

Το GABA εμπλέκεται σε μια σειρά φυσιολογικών μηχανισμών, όπως στην έκκριση της προλακτίνης^{102,103} και της ορμόνης αναπτύξεως¹⁰⁴, στη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού και της πίεσης του αίματος^{105,106,107} καθώς και σε διάφορες ψυχικές και σωματικές διαταραχές.

Ερευνες στον τομέα αυτό συνδέουν τα επιληπτικά φαινόμενα^{108,109,110}, την ασθένεια του Huntigton¹¹¹, τη νόσο Alzheimer⁸⁴ και τη σχιζοφρένεια¹¹², με την έλλειψη ικανού αριθμού νευρώνων στον εγκέφαλο που περιέχουν GABA.

Πειράματα σε ζώα έδειξαν, ότι όταν η συγκέντρωση του GABA στον εγκέφαλο ελαττωθεί ή όταν εμποδισθεί η δράση του αρχίζουν οι σπασμοί^{113,114} (Επιληψία, Ασθένεια Parkinson). Ενεσις GABA απευθείας στον εγκέφαλο επιφέρει παύση των σπασμών^{115,116}, ενώ περιφεριακή χορήγησης GABA δεν φέρνει αποτέλεσμα γιατί το GABA είναι υδρόφιλο και δεν μπορεί να περάσει το αιματοεγκεφαλικό φράγμα και να φτάσει στον εγκέφαλο. Για το λόγο αυτό μελετώνται ενώσεις λιποδιαλυτές οι οποίες θα μπορούν να φέρουν το GABA στους νευρώνες του εγκεφάλου⁸⁴.

Επίσης μετά από μεταθανάτιο ανάλυση ασθενών που έπασχαν από σχιζοφρένεια, παρατηρήθηκε ελαττωμένη περιεκτικότητα σε GABA σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.

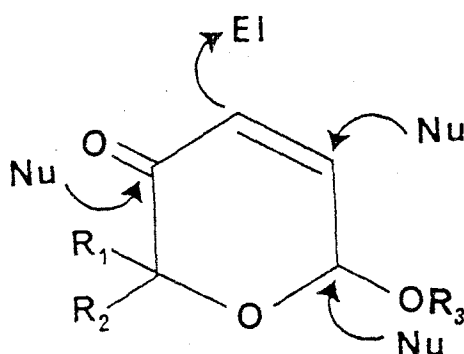


ΜΕΡΟΣ Β'

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Βασικός σκοπός της διατριβής είναι η εκμετάλλευση των πολλών συνθετικών δυνατοτήτων, που μας παρέχουν οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες σε συνδυασμό με την πιθανή βιολογική τους δραστηριότητα. Στις 2H-πυραν-3(6H)-όνες μπορούμε να επιδράσουμε τόσο με πυρηνόφιλα (Nu), όσο και με ηλεκτρονιόφιλα (Ei) αντιδραστήρια. Ταυτόχρονα εάν η σύνθεση τους γίνει από φουράνιο, μπορούμε να εισάγουμε ποικιλία ομάδων στη θέση των R₁, R₂, και R₃ (Σχήμα 42).

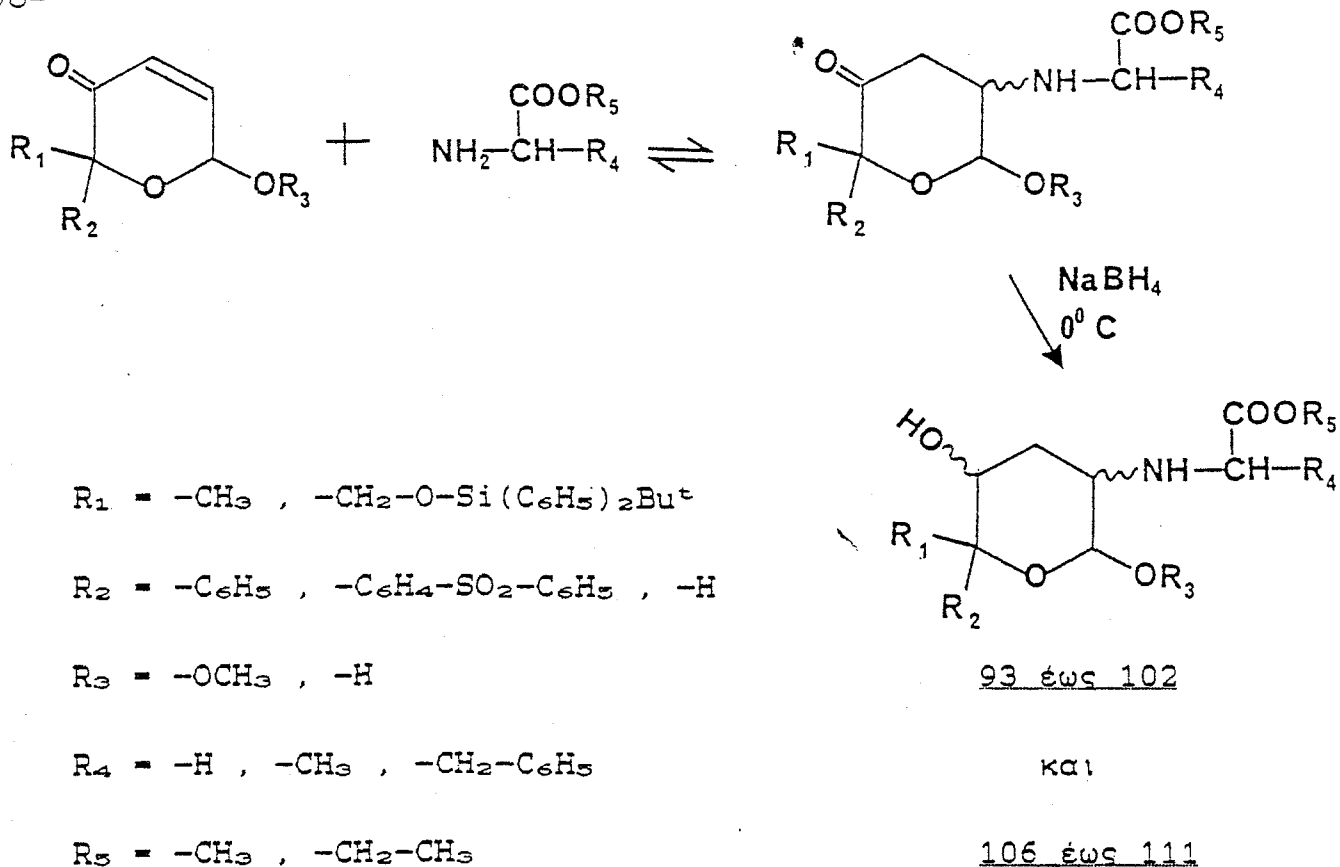


ΣΧΗΜΑ 42

5.1. ΣΑΚΧΑΡΥΛΟΑΜΙΝΟΞΕΑ-ΑΝΟΣΟΒΙΟΔΙΕΓΕΡΤΕΣ

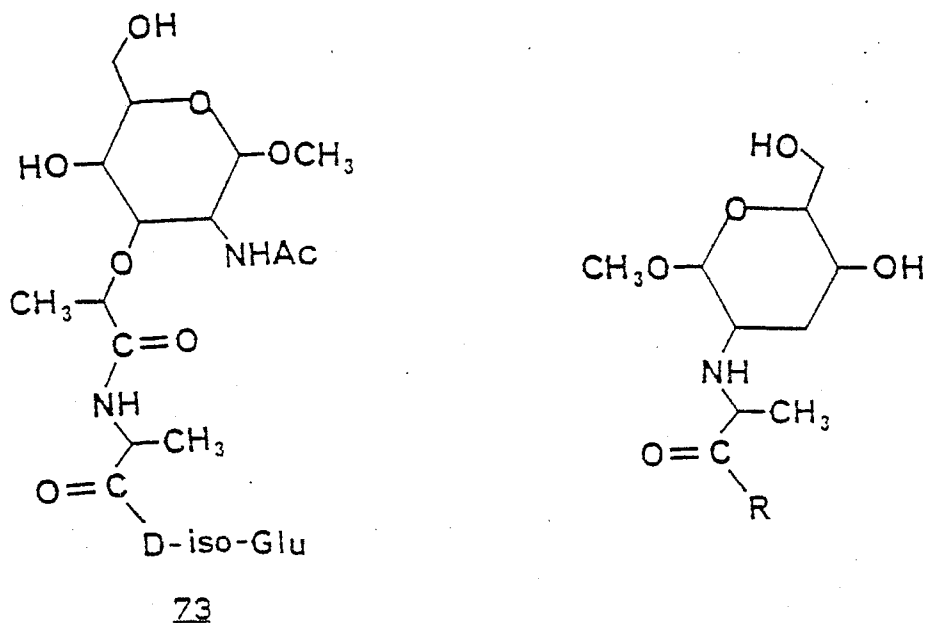
Είναι γνωστές οι ανοσοβιοδιεγερτικές ιδιότητες των μιουραμυλοδιπεπτιδίων (Κεφ. 3.). Οι ενώσεις αυτές έχουν ένα διπεπτίδιο συνδεδεμένο με ένα σάκχαρο.

Σκεφθήκαμε λοιπόν να συνθέσουμε σακχαρυλοαμινοξέα από 2H-πυραν-3(6H)-όνες και αμινοξέα, με αντίδραση 1,4-προσθήκης και *in situ* αναγωγή του προϊόντος, με ελεγχόμενες συνθήκες, με NaBH₄ (Σχήμα 43).



ΣΧΗΜΑ 43

Με τη μεθοδολογία αυτή επετεύχθη η σύνθεση των σακχαρυλοαμινοξέων, μιας νέας κατηγορίας ενώσεων η οποία από μόνη της παρουσιάζει βιολογικό ενδιαφέρον^{117,118}, ενώ συγχρόνως παρουσιάζει δομική ομοιότητα με το μιουράμυλοδιπεπτίδιο 73 (Σχήμα 44).



ΣΧΗΜΑ 44

Οι ενώσεις που συνετέθησαν υπάρχει πιθανότητα να παρουσιάζουν βιολογική δραστικότητα για κάποιον από τους παρακάτω λόγους:

- α) Είτε δεν θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους ιούς, στη σύνθεση των κυτταρικών τους μεμβρανών, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της αύξησης τους ή και την καταστροφή τους.
- β) Είτε θα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των κυττάρων του ξενιστή, οπότε αυτό θα καθίσταται δυσπρόσβλητο από τους ιούς.
- γ) Είτε λόγω δομικής ομοιότητας με το MDP θα αναγνωρίζονται ως σήματα κινδύνου, από τον οργανισμό και θα προκαλούν ανοσοβιοδιέγερση.

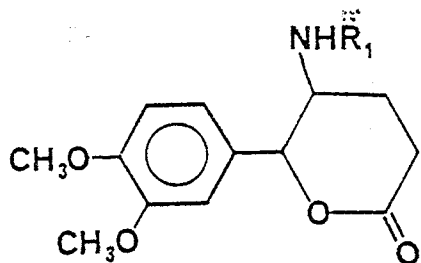
5.2. ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΑ-ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

Η μεγάλη βιολογική δραστικότητα των συμπαθομιμητικών αμινών και των νευροδιαβιβαστών (Κεφ. 4.3.), μας ώθησε στη σύνθεση μιας σειράς νέων προϊόντων τα οποία να συνδυάζουν στο ίδιο μόριο, τη συμπαθομιμητική δράση με τη νευροδιαβιβαστική ικανότητα του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA).

Η μεθοδολογία που ακολουθήσαμε οδήγησε στα προϊόντα του Σχήματος 45. Οι ενώσεις αυτές συνδυάζουν:

Τη βασική προϋπόθεση για την ύπαρξη συμπαθομιμητικής δράσης, που είναι, το αζώτο της αμινομάδος να απέχει δύο άτομα άνθρακα από τον αρωματικό δακτύλιο.

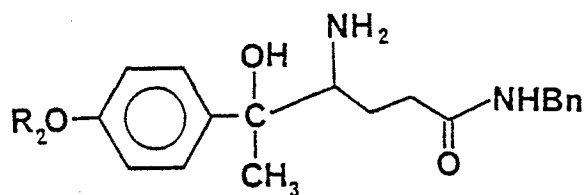
Με την τοποθέτηση της αλυσίδας του GABA πάνω στον α-άνθρακα, πράγμα που θα έχει ως αποτέλεσμα, αφ' ενός την αύξηση της διάρκειας δράσης της ενώσεως (Κεφ. 4.1.), αφ' ετέρου δε την αύξηση της νευροδιαβιβαστικής της ικανότητας.



R = -CH₃ , -H

R₁ = -Ac , -H

135



R₂ = -CH₃ , -Bn , -H

R₃ = -Bn , -H

124α , 124β

ΣΧΗΜΑ 45

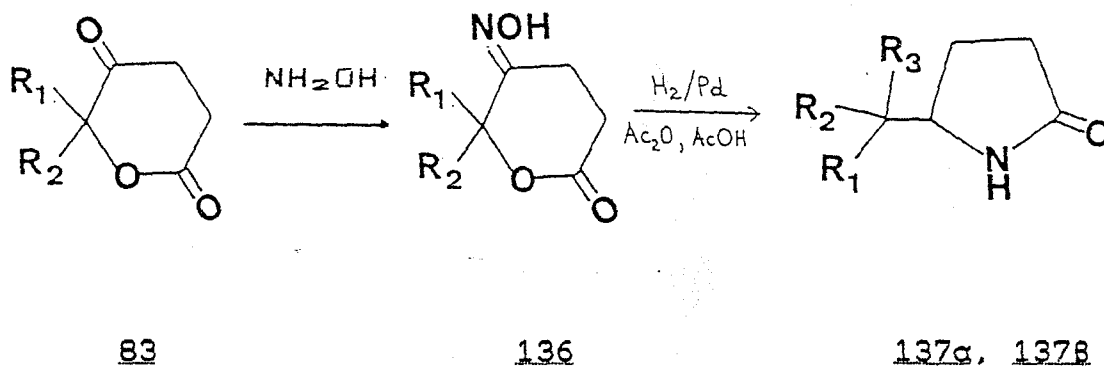
Οι ενώσεις του τύπου 135 είναι ετεροκυκλικά ανάλογα των κατεχολαμινών με την αμινομάδα στην κατάλληλη θέση. Το β-άνθρακα συνδεδεμένο με οξυγόνο, γεγονός που αυξάνει την α- και β-δραστικότητα. Τον α-άνθρακα να φέρει ανθρακική αλυσίδα, πράγμα που αναμένεται να αυξάνει τη διάρκεια δράσης της ενώσεως. Η αλυσίδα αυτή είναι το GABA. Χαρακτηριστικό των αναλόγων αυτών είναι η ύπαρξη του δακτυλίου της λακτόνης, ο οποίος είναι σταθερός σε ουδέτερο ή όξινο περιβάλλον, αλλά ανοίγει σε βασικό αποδίδοντας τα ανοικτά ανάλογα των ενώσεων αυτών.

Οι ενώσεις του τύπου 124, οι οποίες παρασκευάστηκαν μέσω άλλης συνθετικής πορείας, είναι ανοικτά ανάλογα των συμπαθομιμητικών αμινών και φέρουν το GABA υπό μορφή αμιδίου, έτσι αυξάνεται η λιποφιλικότητα του μορίου και πιθανώς και η ικανότητα του μορίου να διαπερνά το αιματοεγκεφαλικό φράγμα.

5.3 ΣΥΝΘΕΣΙΣ 5-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ 2-ΠΥΡΡΟΛΙΔΙΝΩΝ

Ο δακτύλιος των 2-πυρρολιδινονων (γ-λακτάμες) αποτελεί τμήμα πολλών μορίων μεγάλης βιολογικής αξίας (βλ. Κεφ. 8). Για

το λόγο αυτό, υπάρχει ένα σημαντικό ενδιαφέρον, που αφορά τις μεθόδους σύνθεσης του. Γνωρίζοντας ότι πιά σημαντικές είναι οι 5-υποκατεστημένες 2-πυρρολιδινόνες αναπτύξαμε μια νέα και με υψηλές αποδόσεις μέθοδο σύνθεσης των παραγώγων αυτών (Σχήμα 46)

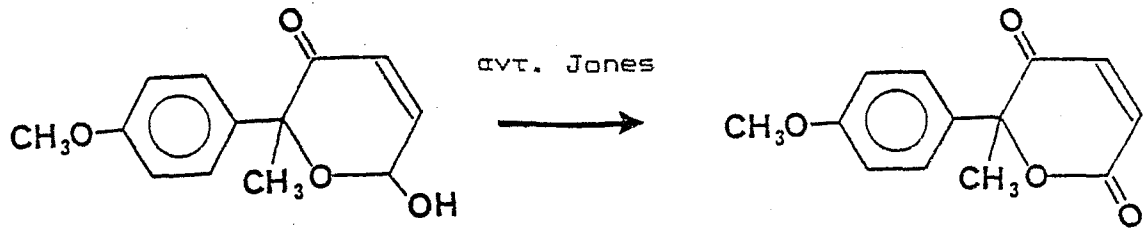


ΣΧΗΜΑ 46

4.4 ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ

Μελετήσαμε την 1,4-προσθήκη αμινοξέων σε 2,2-διυποκατεστημένες και 2-μονούποκατεστημένες (αλλά οπτικώς ενεργές) 2H-πυραν-3(6H)-όνες (Σχήμα 43), καθώς και την 1,4-προσθήκη αμινοξέων, αζιδίου και μερκαπτανών στη λακτόνη του Σχήματος 47.

Η μελέτη της στερεοχημείας των προϊόντων Michael κρίθηκε απαραίτητη επειδή δεν είναι ξεκαθαρισμένος ο τρόπος με τον οποίο χωρούν οι προσθήκες των πυρηνόφιλων $-\text{NH}_2$ και $-\text{SH}$ στις 2,2-διυποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες και στις παράγωγες τους λακτόνες.

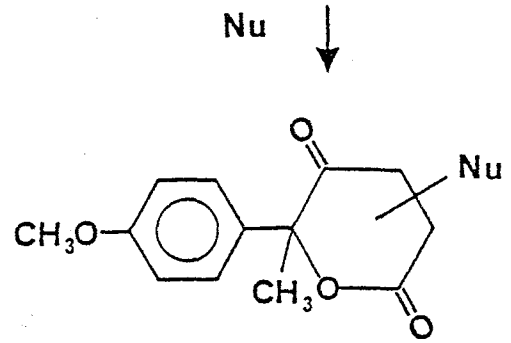


Nu = H-Phe-OC₂H₅

Nu = N₃⁻

Nu = HS-C₆H₅

Nu = H-Cys-OC₂H₅



115, 116 και 119

ΣXHMA 47

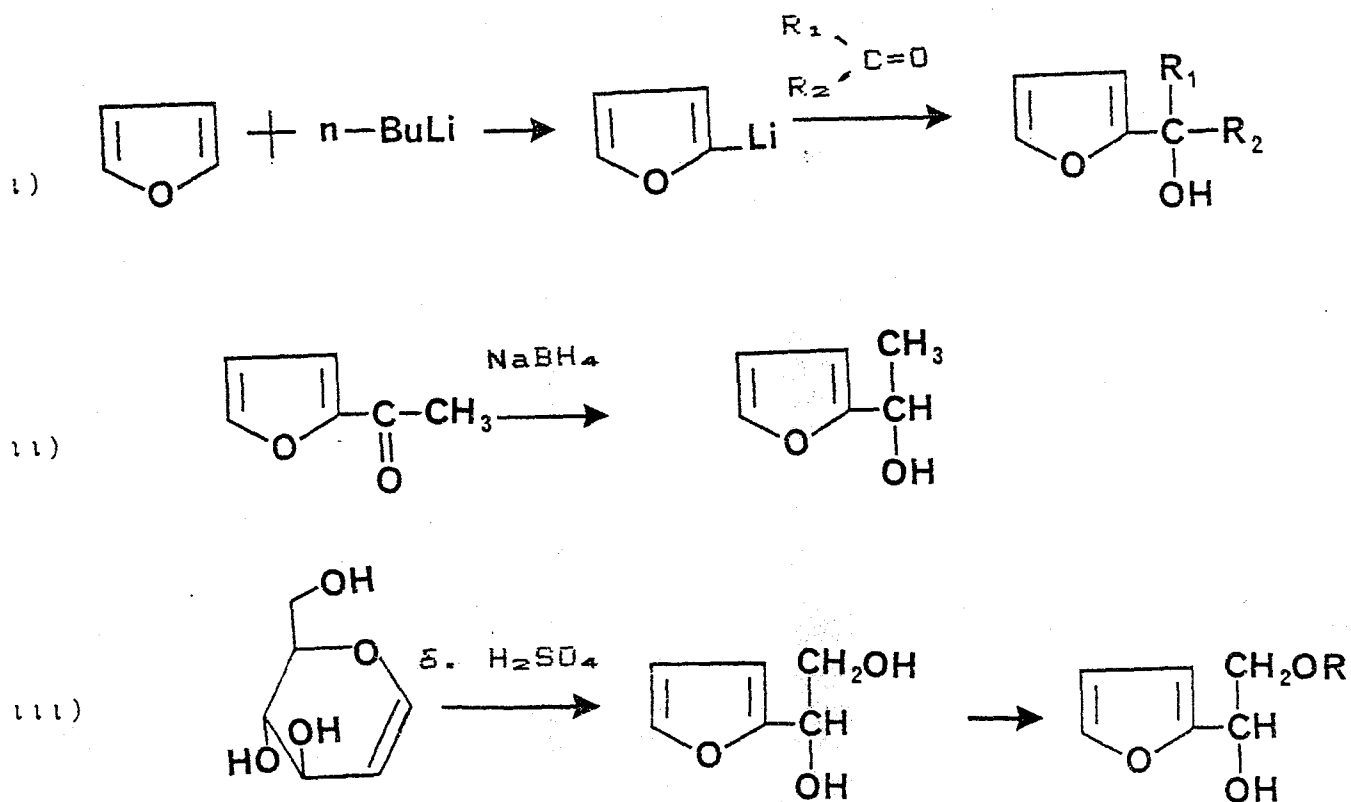
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

6. ΣΥΝΘΕΣΗ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

6.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΟΥΡΦΟΥΡΥΛΑΛΚΟΟΛΩΝ

Για τη σύνθεση των ενώσεων-στόχων της διατριβής οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες που χρησιμοποιήθηκαν σαν πρώτες ύλες έπρεπε να είναι κατάλληλα υποκατεστημένες στον άνθρακα-2. Για το λόγο αυτό από τις δύο πορείες σύνθεσης των 2H-πυραν-3(6H)-ονών (Κεφ. 1.3.), προτιμήθηκε αυτή που χρησιμοποιεί τις φουρφουρυλαλκοόλες. Η μέθοδος αυτή είναι πιο προσιτή στις δυνατότητες του Εργαστηρίου μας, πιο εύχρηστη και προσφέρει πάρα πολλές δυνατότητες, ως προς την επιλογή των υποκαταστατών στον άνθρακα-2.

Οι φουρφουρυλαλκοόλες παρασκευάστηκαν με τους πιο κάτω τρόπους (Σχήμα 48).



ΣΧΗΜΑ 48

Με την πρώτη μέθοδο χρησιμοποιήσαμε τις καρβονυλικές ενώσεις: Ακετοφαινόνη, 4-μεθoxy-ακετοφαινόνη, 4-βενζυloxy-ακετοφαινόνη, 4-(βενζυloxyκαρβονυλαμινο)-ακετοφαινόνη και 3,4-διμεθοxy-βενζαλδεύδη.

Για την παρασκευή του φουρυλολιθίου ακολουθήσαμε σε γενικές γραμμές τις μεθόδους της βιβλιογραφίας^{119, 120}. Με τη διαφορά ότι χρησιμοποιήσαμε υψηλότερες θερμοκρασίες (-5°C αντί για -20°C) και ατμόσφαιρα N_2 αντί Ar . Η αντίδραση υπό αυτές τις συνθήκες έχει πολύ καλές αποδόσεις (75-85%). Επίσης σε σχέση με την καρβονυλική ένωση χρησιμοποιήσαμε:

α) Περίσσεια (1,5-2 γραμμοίσοδύναμα) η-βουτυλολιθίου. Αυτό γιατί ένα μέρος του καταναλίσκεται δίδοντας αντιδράσεις Wurtz ή αντιδρώντας με το N_2 .

β) Περίσσεια (2-3 γραμμοίσοδύναμα) φουρανίου για να επιτύχουμε τη μέγιστη κατανάλωση του η-βουτυλολιθίου.

γ) Αποφύγαμε την έντονη ανάδευση και το ισχυρό ρεύμα N_2 , για να παρεμποδίσουμε την αντίδραση των οργανολιθικών παραγώγων¹²¹ με το N_2 .

δ) Διαλύτη άνυδρο διαιθυλαιθέρα, στον οποίο μετά από 1,5-2 ώρες καταβυθίζεται το λευκό φουρυλολίθιο. Εάν χρησιμοποιηθεί άνυδρο THF τότε μετά από 1,5-2 ώρες που ολοκληρώνεται η αντίδραση, το διάλυμα παίρνει ένα πορτοκαλλί χρώμα (δεν καταβυθίζεται το φουρυλολίθιο).

Με τη δεύτερη μέθοδο σαν πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε το 2-ακετυλο-φουράνιο, σαν υδρίδιο το NaBH_4 και σαν διαλύτης THF/ H_2O .

Με την τρίτη μέθοδο πρώτη ύλη είναι η D-γλυκόζη και στόχος η αντίστοιχη οπτικώς ενεργή 2H-πυραν-3(6H)-όνη. Προτιμήσαμε τη μέθοδο αυτή απο τις αναφερόμενες στο Κεφ. 1.3.2. για τους παρακάτω λόγους¹²² :

i) Έχει καλύτερες αποδόσεις.

ii) Επιτρέπει την εκλεκτική προστασία της β-υδροξυλομάδος. Έτσι προκύπτουν 2-0 προστατευμένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες, οι οποίες είναι αρκετά σταθερές στις βασικές συνθήκες (σε αντί-

θεση με τις αντίστοιχες μη προστατευμένες) που απαιτούνται για την παραπέρα 6-0 προστασία.

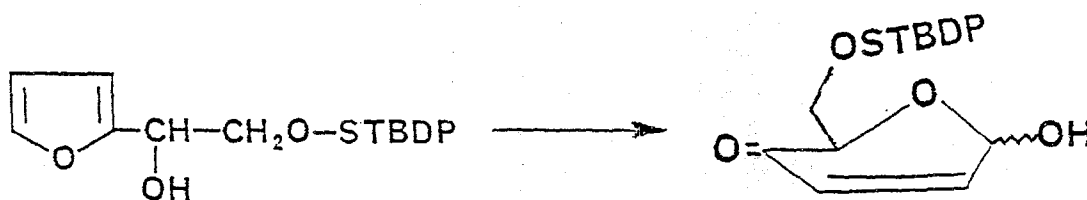
Οι φουρφουριλαλκοόλες είναι ενώσεις ασταθείς και πολυμερίζονται εύκολα σε όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον ή σε υψηλές θερμοκρασίες. Οι φουρφουριλαλκοόλες που συντέθησαν ήταν υγρές (με εξαίρεση την α-(π-διμεθοξυ)-φαινυλ-φουρφουριλαλκοόλη) και αφού πιστοποιήθηκαν φασματοσκοπικά (με IR^{16.17.123}, NMR) χρησιμοποιήθηκαν αμέσως για τις επόμενες αντιδράσεις.

6.2. ΟΞΕΙΔΩΣΗ-ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΦΟΥΡΦΟΥΡΙΛΑΛΚΟΟΛΩΝ ΠΡΟΣ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΕΣ

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις προτιμήθηκε η μέθοδος του m-CPBA. Το CH₂Cl₂ επιλέχθηκε σαν διαλύτης κυρίως, γιατί διαλύει το m-CPBA πάρα πολύ περισσότερο από το m-CBA¹²⁴, αλλά και λόγω του χαμηλού σ.ζ. (-40° C). Προτιμήσαμε:

- Το μικρότερο δυνατό όγκο διαλύτη, ώστε μετά το τέλος της αντίδρασης με ψύξη (-20° C) και διήθηση να απομακρύνεται ποσοτικά το m-CBA.
- Περίσσεια m-CPBA (1,5 γραμμοίσοδύναμα). Η περίσσεια αυτή κα-ταστρέφεται στο τέλος της αντίδρασης με δ. KI και το πλεόνασμα του ιωδίου με δ. Na₂S₂O₃.
- Ψύξη (7-15° C) γιατί η αντίδραση είναι εξώθερμη.

Εξαίρεση αποτέλεσε η οξείδωση της φουρφουριλαλκοόλης 74. Στην περίπτωση της σαν οξειδωτικό επιλέξαμε το NBS, γιατί έδωσε πολύ καλύτερα αποτελέσματα από το m-CPBA.



74

75

Η αντίδραση αυτή απαιτεί:

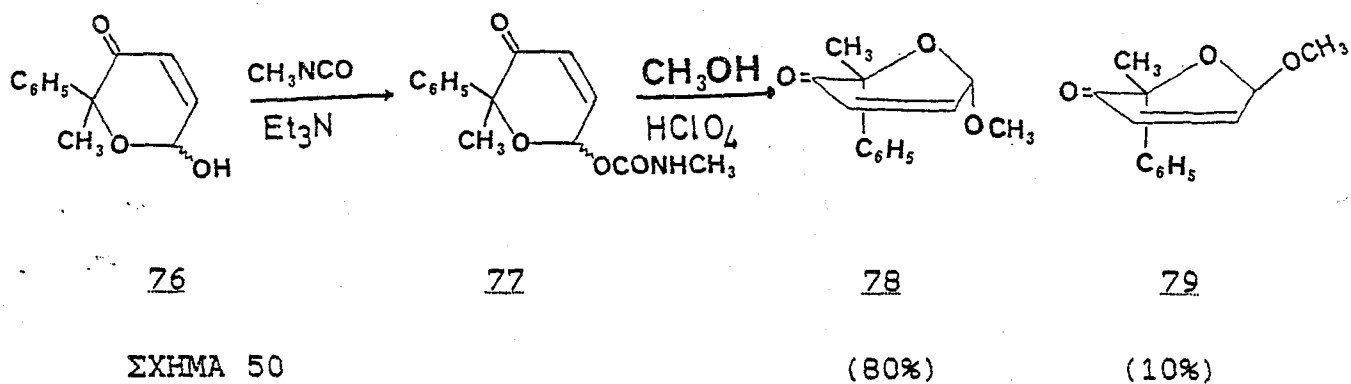
- α) Χαμηλές θερμοκρασίες (0° C).
- β) Διαλύτη THF/H₂O.
- γ) Τμηματική προσθήκη της στοιχειομετρικής ποσότητας NBS.*
- δ) Καταστροφή τυχόν περίσσειας NBS (όπως και στην περίπτωση του m-CPBA), αλλιώς κατά τη συμπύκνωση, λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις περαιτέρω οξειδωσης του πυρανικού δακτυλίου και πολυμερισμού.
- ε) Το pH κατά τη συμπύκνωση, πρέπει να είναι 6-7, γιατί διαφορετικά σχηματίζονται παραπροϊόντα λόγω πολυμερισμού και υδρόλυσης.

Το NBS όπως και το Br₂ διασπάται ομολυτικά δίδοντας ελεύθερες ρίζες. Η οξειδωτική του δράση σε υδατικές συνθήκες, οφείλεται στο σχηματισμό Br⁺ ή HNBS⁺ ή στο ίδιο το NBS και όχι στο σχηματισμό Br⁻ ή BrO⁻ 125.

Οι απόδοσεις των παραπάνω αντιδράσεων ήταν 75 έως 90% για τη μέθοδο του m-CPBA και 95% για τη μέθοδο του NBS. Οι 6-υδροξυ-2H-πυρα-3(6H)-όνες που παρασκευάστηκαν ήταν κρυσταλλικές, με χαρακτηριστικές απορροφήσεις στο μεν IR^{16,17,18,126} της συζυγιακής κετόνης (~ 1690 cm⁻¹), στο δε NMR από τις συζεύξεις μεταξύ των H₄, H₅ και H₆. Τα προϊόντα αυτά είναι μίγματα ισομερών στον άνθρακα-6 (δεδομένου ότι η στερεοχημεία στον άνθρακα-2 είναι καθορισμένη^{78,8α}).

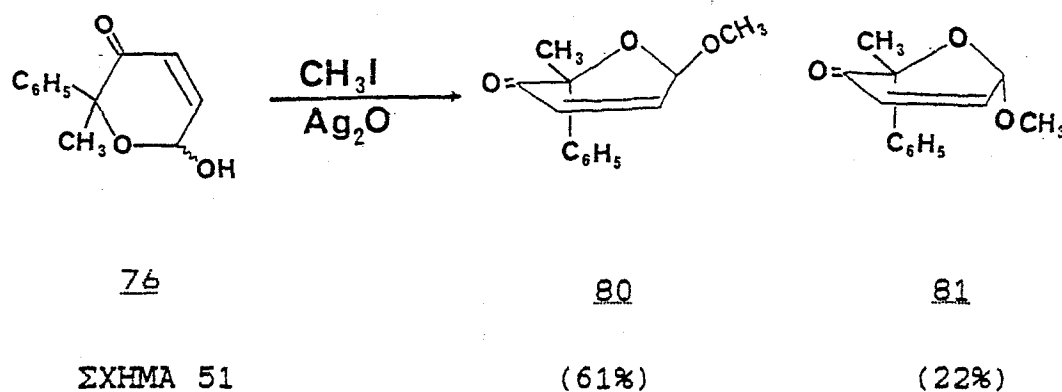
6.3. ΣΥΝΘΕΣΗ 6-ΜΕΘΟΞΥ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΩΝ

Επειδή η 6-υδροξυλομάδα είναι αλλυλική δεν μπορεί να μεθυλιωθεί με τον κλασσικό τρόπο των σακχάρων. Έτσι ακολουθήσαμε δύο εναλλακτικές μεθόδους^{16,17,18} για την παρασκευή των 6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-ονών. Η πρώτη περιλαμβάνει τη μετατροπή της 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης 76 σε 6-καρβαμιδικό εστέρα 77 και μετατροπή αυτού (με διαλύτη μεθανόλη παρουσία καταλυτικής ποσότητας HClO₄ 70%) στα επιθυμητά 6-μεθόξυ-παράγωγα 78 και 79 (Σχήμα 49)



Τα προϊόντα είναι μίγμα ισομερών στον άνθρακα-6, σε αναλογία 8:1 (ψευδοαξονικό:ψευδοϊσημερινό) και διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης. Η μέθοδος αυτή, στις 2,2-διυποκατεστημένες 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες, έχει καλύτερες αποδόσεις από τη μέθοδο που ακολουθεί. Μειονεκτεί όμως γιατί δεν μπορεί να εφαρμοσθεί στις 2-μονοϋποκατεστημένες 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες.

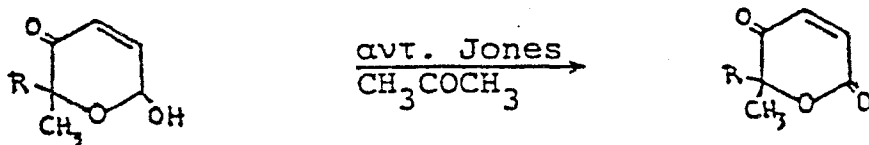
Η δεύτερη χρησιμοποιεί CH_3I , Ag_2O και διαλύτη ακετόνη (Σχήμα 50). Με την πορεία αυτή ως κύριο προϊόν λαμβάνεται το 6-ψευδοϊσημερινό ισομερές.



6.4. ΣΥΝΘΕΣΗ-ΥΔΡΟΓΟΝΩΣΗ ΛΑΚΤΟΝΩΝ

Οξειδωση²⁹ των 6-υδροξυ-2H-πυρα-3(6H)-όνων με το αντιδραστήριο Jones¹²⁷ (παρασκευάζεται με διάλυση 26,7g CrO_3 σε 23ml H_2SO_4 και αραιώση με H_2O μέχρι τα 100ml), οδήγησε στις αντίστοιχες λακτόνες. Τα προϊόντα που ελήφθησαν ήταν κρυσταλλικά με χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα και πιστοποιήθηκαν, στο IR από τις απορροφήσεις του συζυγιακού καρβonyλίου (1695cm^{-1}) και της συζυγιακής λακτόνης (1735cm^{-1}) και στο NMR από τα σήματα των πρωτονίων H_4 , H_5 .

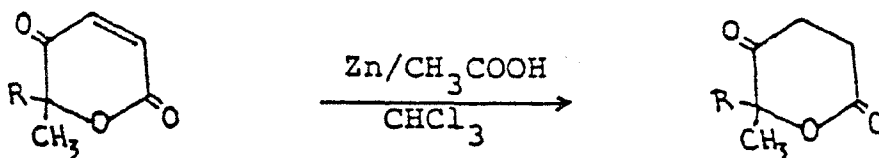
Η μέθοδος ενώ στις 2,2-διυποκατεστημένες 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες εφαρμόζεται με πολύ καλές αποδόσεις, στις αντίστοιχες 2-μονοϋποκατεστημένες ενώσεις δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα. Έτσι όταν ο 2-υποκαταστάτης είναι δότης ηλεκτρονίων (π.χ. μεθυλομάδα) επιτυγχάνεται η οξείδωση με εξίσου καλές αποδόσεις (Σχήμα 51). Όταν όμως είναι δέκτης ηλεκτρονίων (π.χ. αρυλομάδα) τότε λαμβάνονται μια σειρά από προϊόντα οξείδωσης αδιευκρινίστου δομής.



82

ΣΧΗΜΑ 52

Η υδρογόνωση του διπλού δεσμού^{3α} της λακτόνης 82 επιτυγχάνεται με Zn/CH₃COOH σε CH₂Cl₂ (Σχήμα 52). Το προϊόν είναι λευκό κρυσταλλικό με χαρακτηριστικές απορροφήσεις στο IR, της κετόνης στα 1720cm⁻¹ και της λακτόνης στα 1745cm⁻¹. Στο NMR χαρακτηριστική είναι η έλλειψη των πρωτονίων του διπλού δεσμού.



82

83

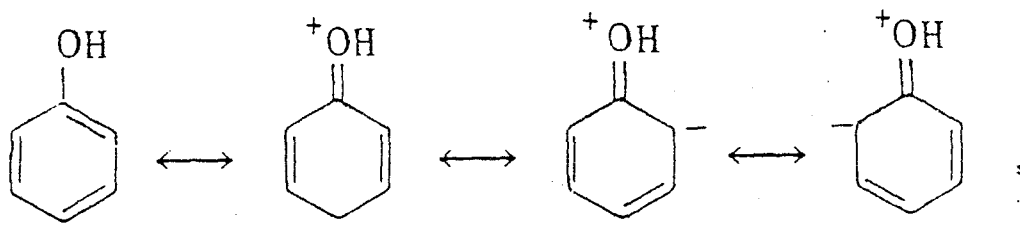
ΣΧΗΜΑ 53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

7. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ (MICHAEL) ΣΕ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΩΝ 2H-ΠΥΡΑΝ-3(6H)-ΟΝΩΝ

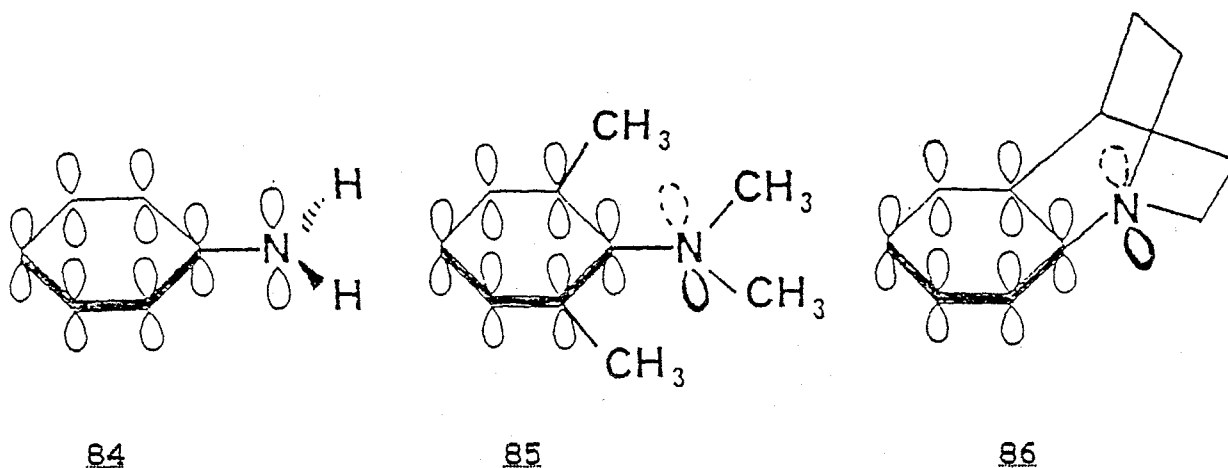
7.1. ΣΤΕΡΕΟΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ^{128, 129}

Η δυνατότητα μετατόπισης (delocalization) ενός ζεύγους ηλεκτρονίων (δεσμικού ή μη δεσμικού), καθορίζει τη χημική δραστηριότητα ενός μορίου (Σχήμα 53).



ΣΧΗΜΑ 53

Για να λάβουν χώρα τέτοιες ηλεκτρονικές μετατοπίσεις απαιτούνται κατάλληλοι προσανατολισμοί στο χώρο (Σχήμα 54).

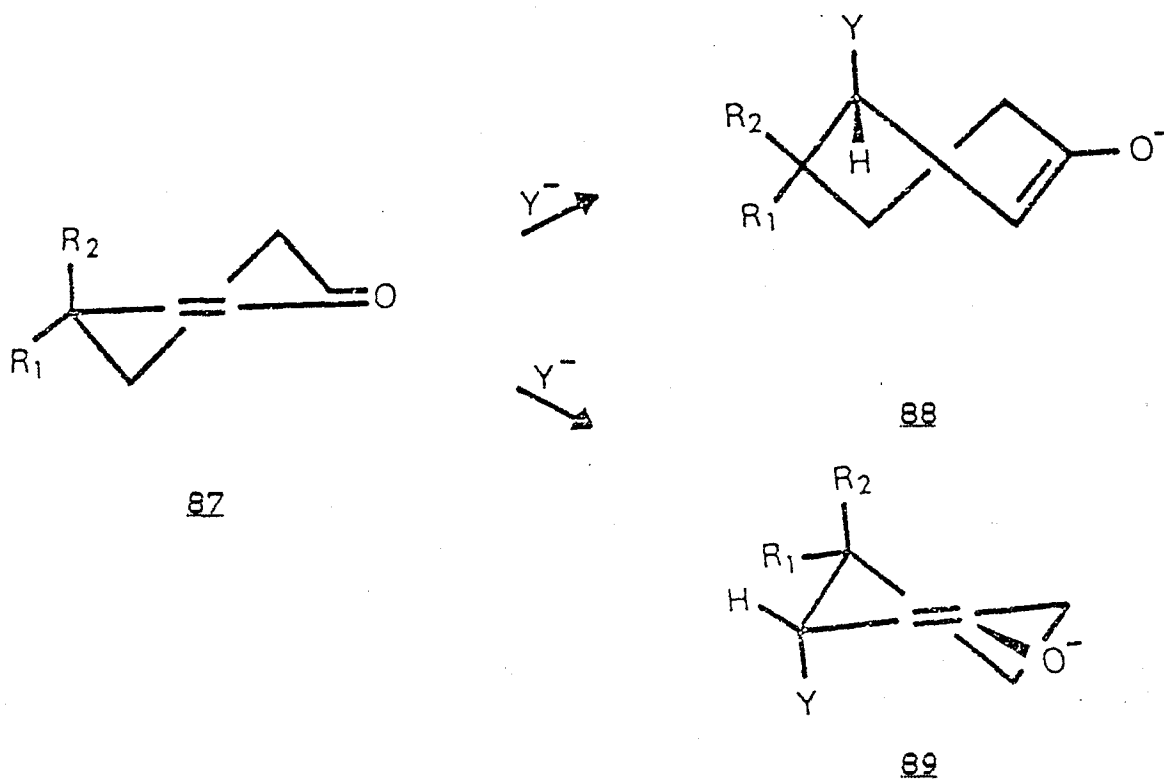


ΣΧΗΜΑ 54

Η ανιλίνη (84) είναι ασθενής βάση, λόγω μετατόπισης του ηλεκτρονικού ζεύγους της αμινομάδος προς τον αρωματικό

δακτύλιο. Αντίθετα στην 2,6,N,N-τετραμεθυλοανιλίνη (85) και στη βενζοκινουκλιδίνη (86) για στεreoχημικούς λόγους δεν υφίσταται ηλεκτρονική μετατόπιση, με αποτέλεσμα να είναι ισχυρότερες βάσεις από την ανιλίνη. Τέτοιου είδους φαινόμενα ονομάζονται στερεοηλεκτρονικά και είναι πολύ χρήσιμα, για την κατανόηση και πρόβλεψη των ενδιάμεσων (και συνεπώς και των προϊόντων) ορισμένων οργανικών αντιδράσεων.

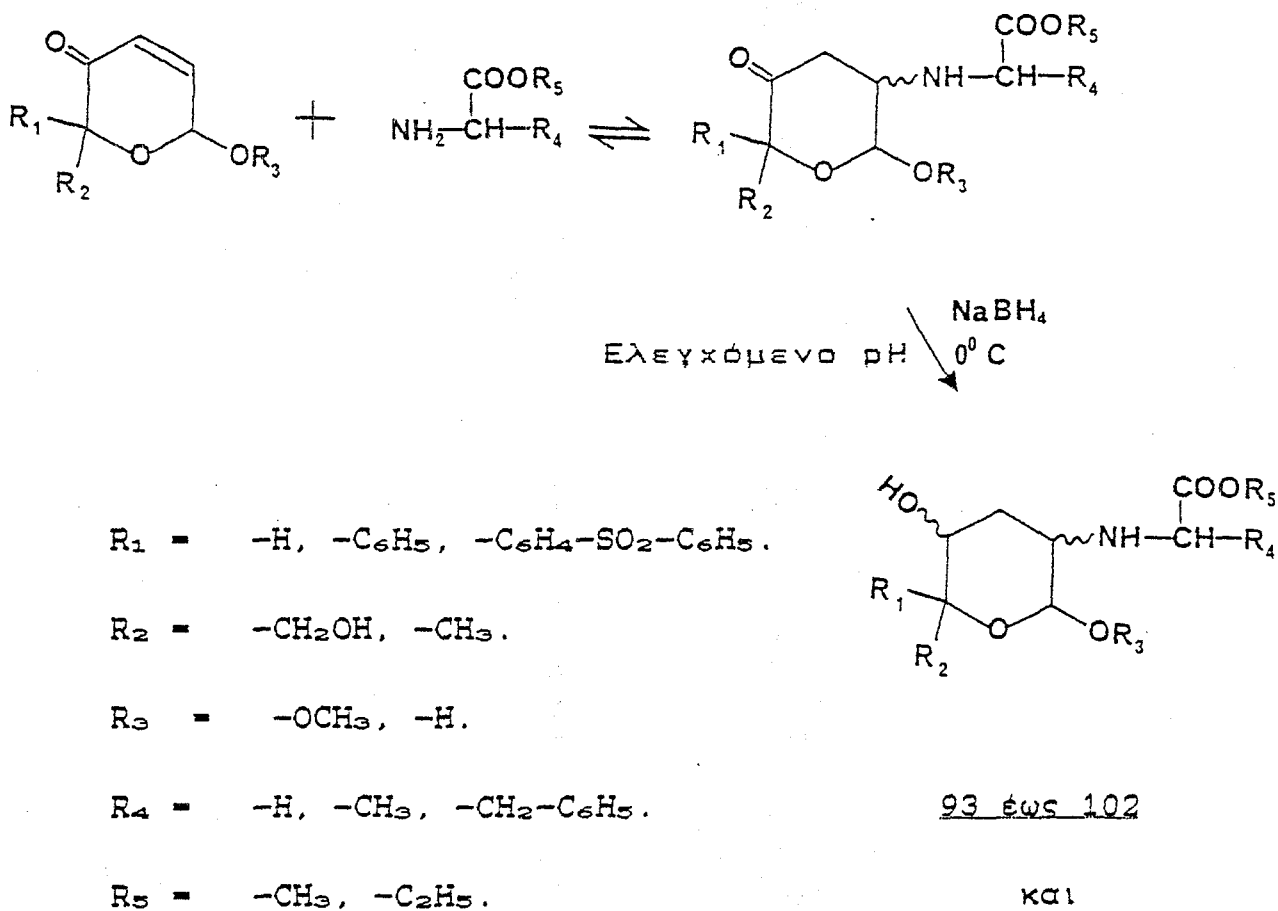
Τα στερεοηλεκτρονικά φαινόμενα παίζουν σημαντικό ρόλο στις αντιδράσεις 1,4-προσθήκης. Στην περίπτωση της κυκλοεξενόνης 87 (Σχήμα 55), για στερεοηλεκτρονικούς λόγους το εισερχόμενο πυρηνόφιλο οφείλει να είναι παράλληλο (colinear) με το p-τροχιακό του προσβαλλόμενου άνθρακα¹³⁰. Κατά τη διάρκεια σχηματισμού του μεταξύ τους δεσμού, το άτομο άνθρακα αποκτά τετραεδρική δομή και ο εξαμελής δακτύλιος μεταβάλλει την αρχική του διαμόρφωση. Η προτιμότερη¹³¹ θέση προσβολής για το πυρηνόφιλο είναι αυτή που το τοποθετεί αξονικό σε ένα δακτύλιο με δομή ανακλίντρου 88, έναντι της εναλλακτικής ημι-αξονικής θέσης (quasi-axial), σε ένα δακτύλιο με διαμόρφωση λουτήρος 89. Πράγματι αυτό έχει επιβεβαιωθεί στις περισσότερες περιπτώσεις. Εξαιρέσεις παρατηρούνται, μόνο όταν οι υποκαταστάτες R₁ και R₂ ασκούν έντονη στεreoχημική παρεμπόδιση.



ΣΧΗΜΑ 55

1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΣΤΙΣ 6-ΜΕΘΟΞΥ-
-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ

Η 1,4-προσθήκη εστέρων αμινοξέων στις 6-μεθοξυ-2Η-πυραν-3(6Η)-όνες είναι αντίδραση αμφίδρομη. Τα προϊόντα αυτής είναι ασταθή λόγω Retro Michael (ανάλυση του μηχανισμού και της ισορροπίας της αντιδράσεως Michael δίδεται σε έκταση στο εγχειρίδιο "Organic Chemistry"¹³²), και η σταθεροποίηση τους επιτυγχάνεται με *in situ* αναγωγή της καρβονυλομάδας με NaBH₄ (Σχήμα 56).



ΣΧΗΜΑ 56

93 έως 102

και

106 έως 111

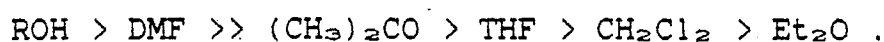
Με την πορεία αυτή κατορθώθηκε η σύνθεση μιας νέας κατηγορίας ενώσεων, των σακχαρυλο-αμινοξέων^{117,118}.

Η παραπάνω αντίδραση προσθήκης επειδή είναι αντίδραση ισορροπίας εξαρτάται από το διαλύτη, το pH του διαλύματος,

την ποσότητα του προστιθέμενου αμινοξέος, και το χρόνο της αντίδρασης. Πιο αναλυτικά απαιτούνται:

α) Πολικός διαλύτης.

Μια σειρά από διαλύτες δοκιμάσθηκαν. Μόνο σε όσους είχαν υψηλή διηλεκτρική σταθερά, όπως CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ και DMF η ισορροπία μετατοπίζετο ποσοτικά προς τα προϊόντα (αυτό οφείλεται σε αυξημένη σταθεροποίηση του ενολικού ενδιάμεσου λόγω επιδιαλύτωσης), ενώ στους υπόλοιπους διαλύτες ένα ποσοστό της αρχικής 6-μεθοξυ-2H-πυ-ραν-3(6H)-όνης παρέμενε αναλλοίωτο. Παρακάτω ακολουθεί η σειρά επιλογής διαλυτών για αυτές τις 1,4-προσθήκες.



β) Ασθενώς αλκαλικό pH.

Το βέλτιστο pH για τη Michael είναι 8,5 (από 8 έως 9). Σε πιο όξινο ή πιο αλκαλικό pH η ισορροπία μετατοπίζεται περισσότερο προς τα αντιδρώντα.

γ) Μεγάλη περίσσεια του αμινοξέος.

Εάν η αντίδραση γίνει παρουσία στοιχειομετρικής ποσότητας αμινοξέος ελάχιστο προϊόν προσθήκης σχηματίζεται. Για να μετατοπισθεί ποσοτικά η ισορροπία προς τα προϊόντα απαιτείται περίσσεια 3,5 έως 5 γραμμοίσοδυνάμων (ανάλογα με το αμινοξύ). Το πλεονάζον αμινοξύ ανακτάται εύκολα με χρωματογραφία στήλης, αφού έχει μεγάλη διαφορά πολικότητας από τα προϊόντα.

δ) Μικροί χρόνοι αντίδρασης.

Η προσθήκη Michael με τις παραπάνω συνθήκες είναι ταχύτερη (5 min). Μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης οδηγούν σε παραπροϊόντα, λόγω της 1,4-προσθήκης της αλκοόλης (Κεφ. 2.1.1.), στην 2H-πυραν-3(6H)-όνη.

7.3. ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟΥ IN SITU

Η αναγωγή του ασταθούς προϊόντος Michael γίνεται, είτε σε $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ στους 0°C παρουσία AcOH έτσι ώστε το pH να ρυθ-

μίζεται στο 5 έως 7, είτε καλύτερα στο ίδιο το διάλυμα της αντίδρασης, στους 0° C, με εναλλάξ προσθήκες NaBH₄-AcOH ώστε το pH να παραμένει σε όλη τη διάρκεια της αναγωγής στα βέλτιστα για τη Michael επίπεδα. Η βελτίωση αυτή κατά την αναγωγή είναι μικρή μεν αλλά μείζονος σημασίας δε, αφού έτσι εμποδίζεται η Retro-Michael. Το NaBH₄ διασπάται από την αλκοόλη και το AcOH, αλλά στους 0° C η ταχύτητα διάσπασής του είναι μικρότερη της ταχύτητας αναγωγής του καρβονυλίου, με αποτέλεσμα την αναγωγή της 3-κετονομάδος¹. Είναι προφανές ότι η ποσότητα του NaBH₄ που απαιτείται για να ολοκληρωθεί η αναγωγή δεν μπορεί να υπολογισθεί.

7.4. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑΣ ΤΗΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΣΤΙΣ 6-ΜΕΘΟΞΥ-2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ

7.4.1. ΓΕΝΙΚΑ

A) Από τα πειραματικά δεδομένα που έχουν αναφερθεί στο δεύτερο κεφάλαιο προκύπτουν τα παρακάτω στοιχεία.

i) Όταν η 6-μεθοξυ-ομάδα είναι ψευδοαξονική.

Οι αντιδράσεις 1,4-προσθήκης αυτής της μορφής έχουν μελετηθεί εκτεταμένα και με ποικιλία πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων. Όταν η αντίδραση διεξάγεται υπό κινητικό έλεγχο (μικροί χρόνοι αντίδρασης), τότε σχηματίζεται σχεδόν αποκλειστικά το trans (διαξονικό) προϊόν προσθήκης. Στην περίπτωση θερμοδυναμικού ελέγχου σχηματίζονται και τα δύο δυνατά προϊόντα προσθήκης, με επικρατέστερο το cis προϊόν.

Η αναγωγή με NaBH₄ που ακολουθεί, γίνεται στερεοεκλεκτικά, ώστε η υδροξυλομάδα να ακολουθήσει τον προσανατολισμό του πυρηνόφιλου.

ii) Όταν η 6-μεθοξυ-ομάδα είναι ψευδοισημερινή.

Η 1,4-προσθήκη στην περίπτωση αυτή δεν έχει μελετηθεί αρκετά^{1,139}. Το πυρηνόφιλο προτιμά την ισημερινή προσβολή δίδοντας έτσι, το trans (διισημερινό) προϊόν προσθήκης.

B) Για την ερμηνεία των φασμάτων NMR και την απόδοση του συντακτικού τύπου ενός εκάστου των προϊόντων χρησιμοποιήσαμε

τον παρακάτω εμπειρικό κανόνα^{134,135}, ο οποίος αφορά τις σταθερές συζεύξεως μεταξύ γειτονικών πρωτονίων σε πυρανικό δακτύλιο:

$$J_{\alpha\epsilon.-\alpha\epsilon.} > 8 \text{ Hz} \quad \text{και} \quad J_{\alpha\epsilon.-\text{ισημ.}}, J_{\text{ισημ.-ισημ.}} < 6 \text{ Hz}$$

Ο κανόνας αυτός βελτιώθηκε από τον Coxon¹³⁶ μετά από τη μελέτη μιας σειράς α-D-γλυκοπυρανοζιτών σε :

$$J_{\alpha\epsilon.-\alpha\epsilon.} > 6 \text{ Hz} \quad \text{και} \quad 4 \text{ Hz} > J_{\alpha\epsilon.-\text{ισημ.}} > 2 \text{ Hz} > J_{\text{ισημ.-ισημ.}}$$

Η βελτιωμένη του μορφή έχει επιβεβαιωθεί χωρίς αποκλίσεις σε μία σειρά α-D-γλυκοπυρανοζίτες^{137,138,139,140} και β-D-γλυκοπυρανοζιτών^{141,142,143,144}. Εντούτοις αν και είναι απλή η διάκριση μιας σταθεράς σύζευξεως $J_{\alpha\epsilon.-\alpha\epsilon.}$, μεταξύ δύο γειτονικών πρωτονίων, η διακριση μεταξύ ενός $\alpha\epsilon.-\text{ισημ.}$ ή ισημ.-ισημ. συστήματος γειτονικών πρωτονίων δεν είναι εξίσου εύκολη. Αυτό οφείλεται και στο γεγονός ότι η ηλεκτραρνητικότητα των υποκαταστατών, οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι με τους άνθρακες που φέρουν τα συζευγμένα πρωτόνια, επηρεάζει τη σταθερά συζεύξεως των πρωτονίων^{145,146}.

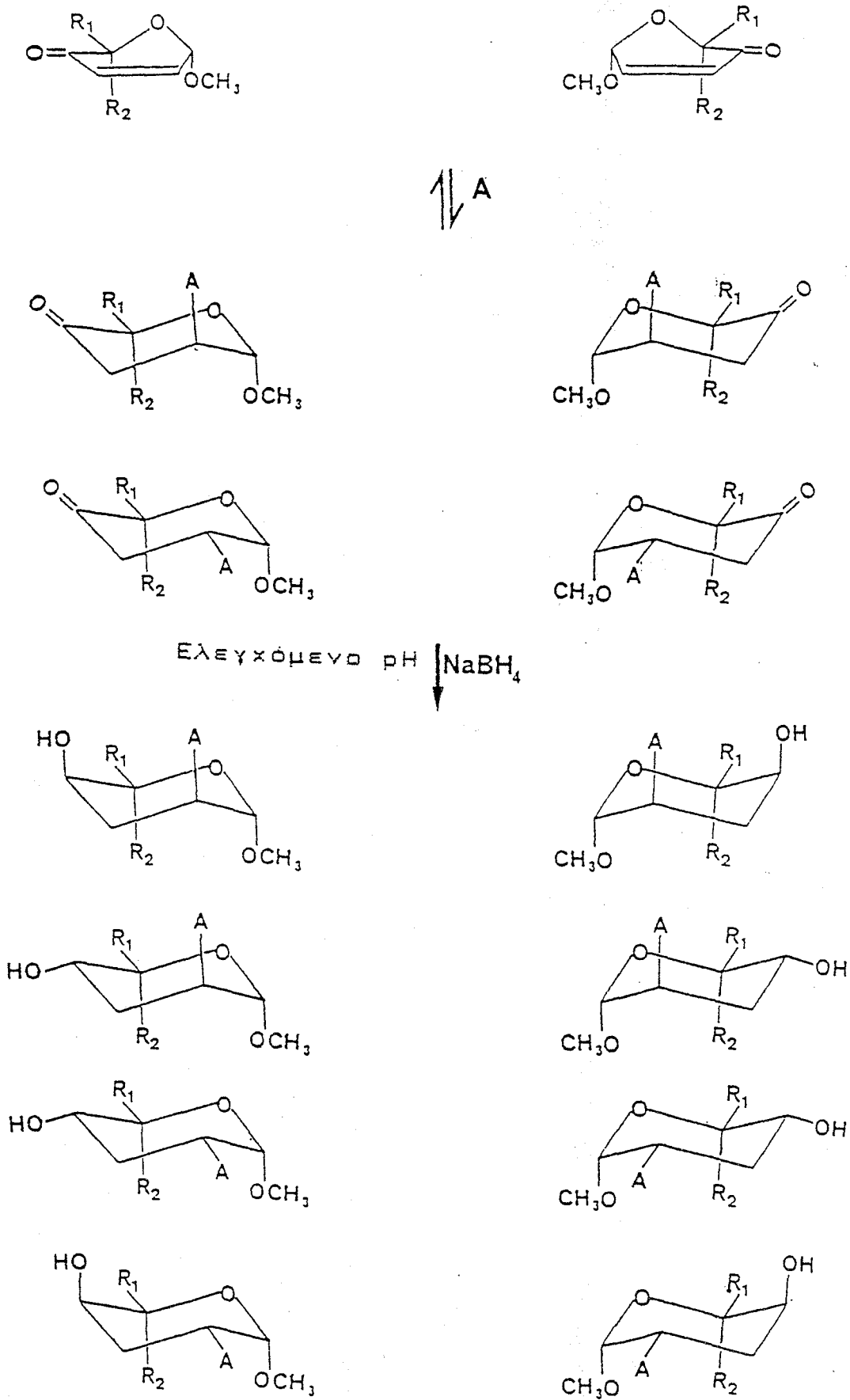
7.4.2. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ, ΟΤΑΝ Η 6-ΜΕΘΟΞΥ-ΟΜΑΔΑ

ΕΙΝΑΙ ΨΕΥΔΟΑΞΩΝΙΚΗ

Οι 2,2-διυποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες της διατριβής έχουν παρασκευασθεί από τις αντίστοιχες 2-φουρφουρυλοαλκοόλες και για το λόγο αυτό είναι ρακεμικές. Έτσι τα προϊόντα που μπορούν να προκύψουν θεωρητικά από την 1,4-προσθήκη αμινοξέων και την εν συνεχεία αναγωγή του προϊόντος είναι:

α) Τέσσερα εάν το αμινοξύ είναι η γλυκίνη ή εάν η 2H-πυραν-3(6H)-όνη είναι οπτικώς ένεργη.

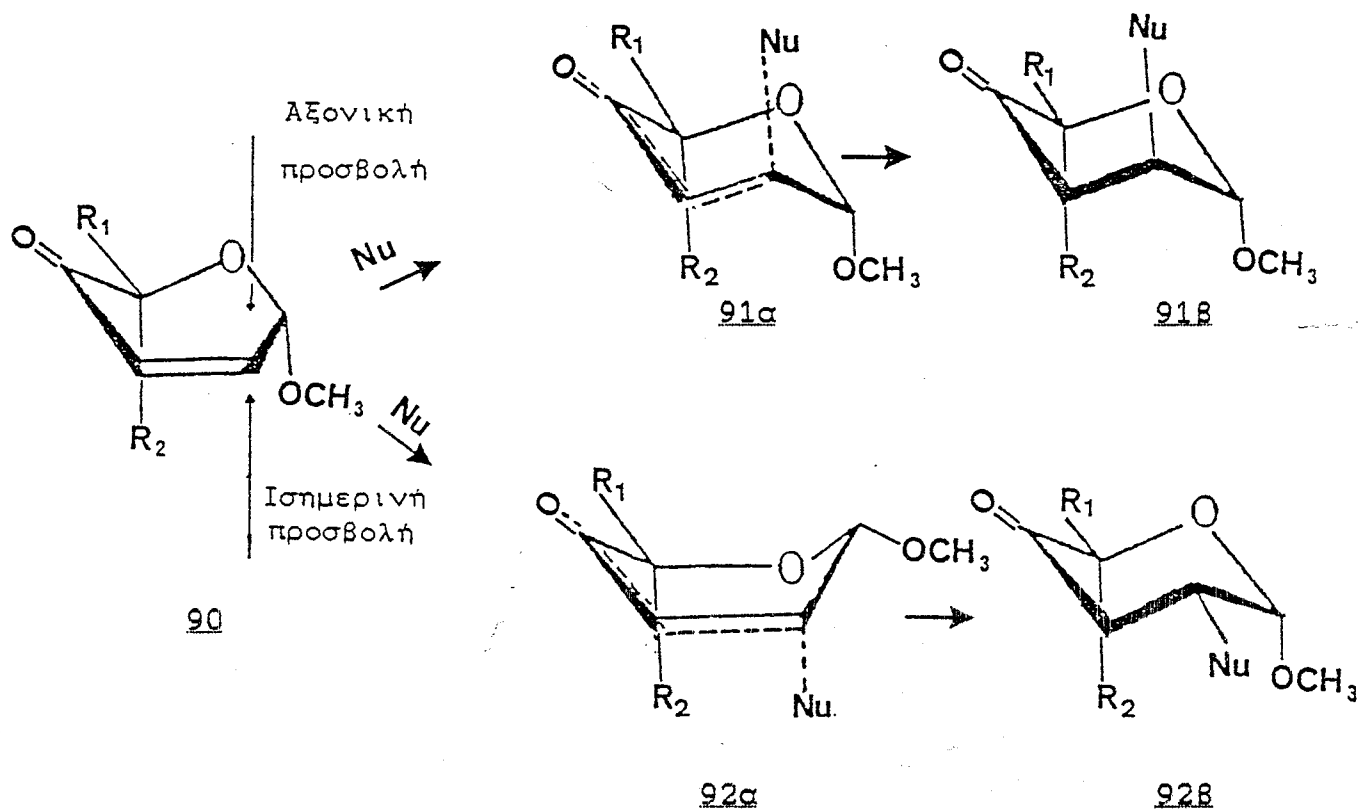
β) Οκτώ εάν η πρώτη ύλη είναι ρακεμική και το αμινοξύ οπτικώς ενεργό. Γιατί στην περίπτωση αυτή θα έχουμε "διαχωρισμό οπτικών αντιπόδων" (optical resolution), και συνεπώς αναμένονται τέσσερα "ζεύγη" διαστεροϊσομερών (Σχήμα 57).



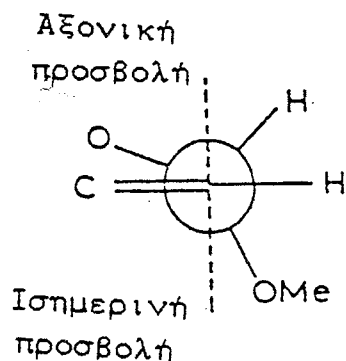
A = Αμινοξύ

ΣΧΗΜΑ 57

Εν τούτοις τα πράγματα δεν είναι τόσο πολύπλοκα. Αυτό φαίνεται και από τα πειραματικά ευρήματα άλλων ερευνητών, που έχουν αναφερθεί στο δεύτερο κεφάλαιο της διατριβής. Αυτό οφεί-εται στις στεreoχημικές και στερεοηλεκτρονικές επιδράσεις που καθορίζουν την πορεία της 1,4-προσθήκης (Σχήμα 58α και 58β).



ΣΧΗΜΑ 58α



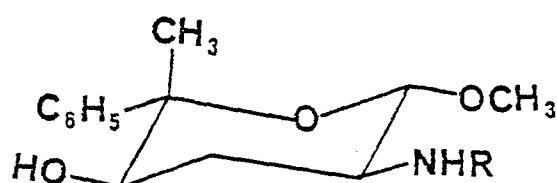
ΣΧΗΜΑ 58β

Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα η αξονική προσβολή του πυρηνόφιλου διευκολύνεται στερεοηλεκτρονικά, αφού οδηγεί στο πλέον σταθερό τύπου ανακλίντρου ενολικό ενδιάμεσο (91α). Ταυτόχρονα η ισημερινή προσβολή παρεμποδίζεται στεreoχημικά από την 6-μεθοξυ-ομάδα. Μάλιστα στις 2,2-διυποκατεστημένες-2H-πυραν-3(6H)-όνες παρεμποδίζεται και από τον υποκαταστάτη R₂,

που συνήθως είναι αρυλομάδα. Συνεπώς το κυρίως προϊόν της 1,4-προσθήκης πρέπει να είναι της μορφής (91 β).

Τα πειραματικά μας ευρήματα επιβεβαιώνουν τις πιο πάνω προβλέψεις.

Α) Προσθήκη H-Gly-OCH₃ στην 6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-φαινυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη δίνει δύο προϊόντα 93, 94 (Σχήμα 59), σε αναλογία 3,5:1, ενώ στην 6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(π-βενζενσουλφονυλ-φαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-όνη δίνει αποκλειστικά το προϊόν 95 (Σχήμα 60). Στην περίπτωση του προϊόντος 94 ενδεικτική της διαμόρφωσης του είναι και η μακράς αποστάσεως σύζευξη (0,7 Hz) μεταξύ των ισημερινών H₂ και H₄.



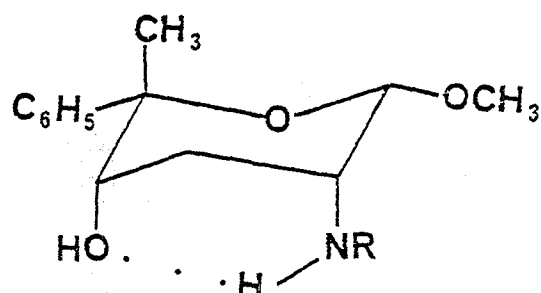
(55%)

$$J_{1,2} = 7,7 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3ax} = 11,3 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3eq} = 4,4 \text{ Hz}$$

ΚΥΡΙΟ ΠΡΟΙΟΝ 93



(16%)

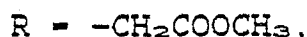
$$J_{1,2} = 2,1 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3ax} = 2,9 \text{ Hz}$$

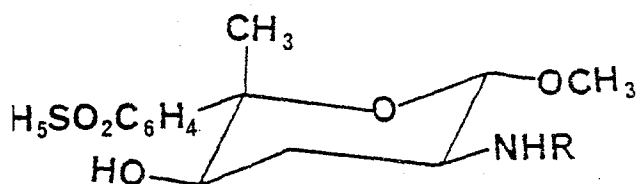
$$J_{4,3eq} = 2,9 \text{ Hz}$$

$$J_{2,4} = 0,7 \text{ Hz}$$

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝ ΠΡΟΙΟΝ 94



ΣΧΗΜΑ 59

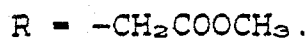


95

$$J_{1,2} = 7,7 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3ax} = 11,7 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3eq} = 4,4 \text{ Hz}$$



ΣΧΗΜΑ 60

Από τα παραπάνω προϊόντα 1,4-προσθήκης μπορούμε να συμπεράνουμε ότι:

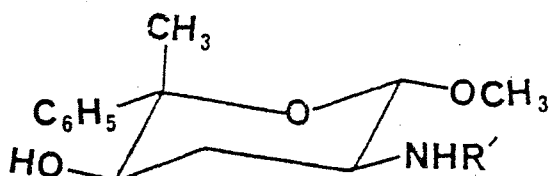
i) Η 1,4-προσθήκη στην 6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-(π-βενζενσουλφονυλφαινυλ)-2H-πυραν-3(6H)-όνη παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα. Αυτό μάλλον οφείλεται στην παρουσία του πιο ογκώδους και με μεγαλύτερη ηλεκτρονική πυκνότητα (λόγω $-SO_2-$) άρυλο-υποκαταστάτου.

ii) Το αμινοξύ προσβάλλει κυρίως από την αξονική πλευρά.

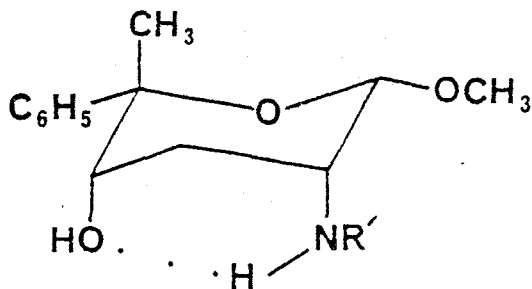
iii) Η αναγωγή με $NaBH_4$ δίνει την υδροξυλομάδα με προσανατολισμό όμοιο με αυτόν του αμινοξέος.

iv) Όλα τα προϊόντα υφίστανται (πριν ή μετά την αναγωγή) αναστροφή δομής. Για τα 93 και 95 η αναστροφή δομής είναι εύλογη, αφού έτσι τόποθετούνται η υδροξυλομάδα και το αμινοξύ στις ευνοούμενες θερμοδυναμικά ισημερινές θέσεις. Για το 94 η αναστροφή δομής είναι μη αναμενόμενη. Ο μόνος παράγων που φαίνεται να την ευνοεί, είναι ο δεσμός υδρογόνου που πιθανόν να σχηματίζεται μεταξύ της 2-αμινομάδος και της 4-υδροξυλομάδος του μορίου.

B) Προσθήκη $H-Phe-OCH_3$ στην 6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-φαινυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη οδηγεί σε έξι προϊόντα από τα οποία διαχωρίσαμε και απομονώσαμε τα κυριώτερα δύο. Τα υπόλοιπα δεν διαχωρίζονται εύκολα με χρωματογραφία στήλης και δεν κρίναμε σκόπιμο να επιμείνουμε στο διαχωρισμό τους. Στα προϊόντα αυτά, σύμφωνα με τα φασματοσκοπικά τους δεδομένα αποδόθηκαν οι πιο κάτω τύποι (Σχήμα 61). Αξιοσημείωτη είναι η ύπαρξη μακράς απόστασης σύζευξης μεταξύ των ισημερινών H_2 και H_4 (0,6 Hz) στην περίπτωση του ισομερούς 97.



(40%)



(10%)

$$J_{1,2} = 7,6 \text{ Hz}$$

$$J_{1,2} = 2,0 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 7,6 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 2,9 \text{ Hz}$$

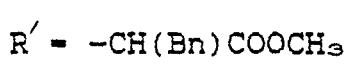
$$J_{4,3\beta\delta} = 4,6 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\beta\delta} = 2,9 \text{ Hz}$$

$$J_{2,\sigma...4,\sigma} = 0,6 \text{ Hz}$$

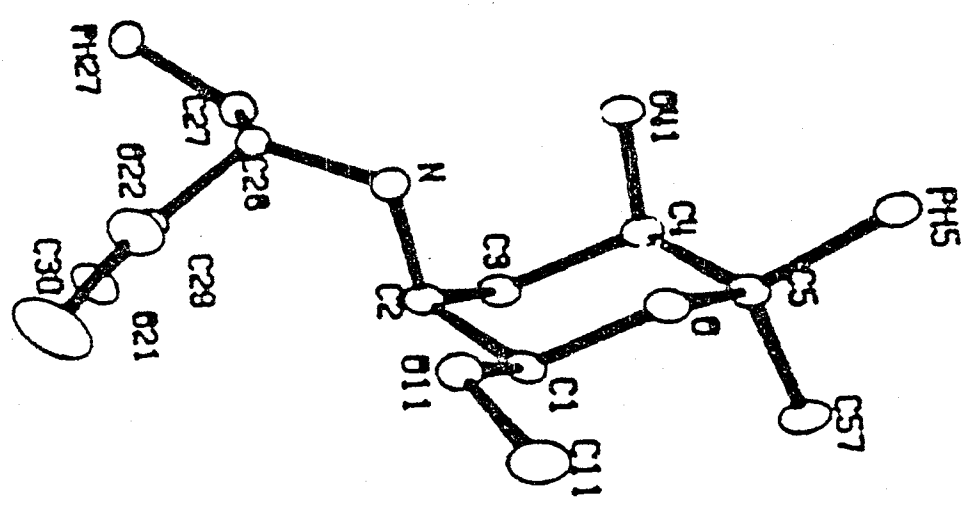
ΚΥΡΙΟ ΠΡΟΙΟΝ 96

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝ ΠΡΟΙΟΝ 97



ΣΧΗΜΑ 61

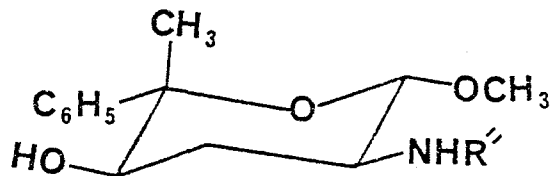
Τα προϊόντα 96 και 97 είναι τα αντίστοιχα των 93 και 94. Επειδή στα προϊόντα 94 και 97 η σταθερά συζεύξεως μεταξύ των H_1 και H_2 είναι περίπου 2 Hz και συνεπώς δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι εάν πρόκειται για $J_{\alpha\epsilon}$ -ισμ. ή $J_{\beta\delta}$ -ισμ., αλλά και λόγω της μη αναμενόμενης αναστροφής δομής τους, έγινε κρυσταλλογραφική ανάλυση με ακτίνες X στο 97 (Σχήμα 62) από την οποία επιβεβαιώθηκε τόσο η δομή 97 όσο και η ύπαρξη δεσμού υδρογόνου μεταξύ της 2-αμινομάδος και της 4-υδροξυλομάδος. Η αναλογία μεταξύ των προϊόντων 94 και 95 είναι 4:1.



Η παραπάνω αρίθμηση είναι για την κρυσταλλογραφική αναγνώριση και δεν συμφωνεί με την αρίθμηση της χημικής ονοματολογίας.

ΣΧΗΜΑ 62

Γ) Η προσθήκη H-Ala-OC₂H₅ στην ίδια 2H-πυραν-3(6H)-όνη με εν συνεχεία αναγωγή, οδηγεί σε τέσσερα προϊόντα 98α, 98β, 99α, και 99β (Σχήμα 63) που ανά δύο είχαν την ίδια απόδοση και τα ίδια φασματοσκοπικά δεδομένα. Αντιστοιχούσαν στις δομές 93 και 94 και συνεπώς είναι τα δύο "ζεύγη" διαστεροϊσομερών. Η αναλογία των προϊόντων είναι 3:1.

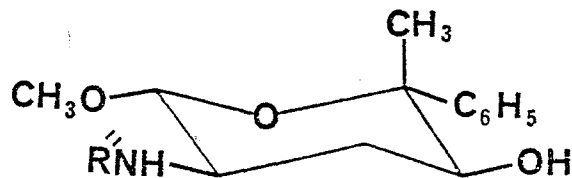


(31%)

$$J_{1,2} = 7,5 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 10,7 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 4,3 \text{ Hz}$$



(30%)

$$J_{1,2} = 7,6 \text{ Hz}$$

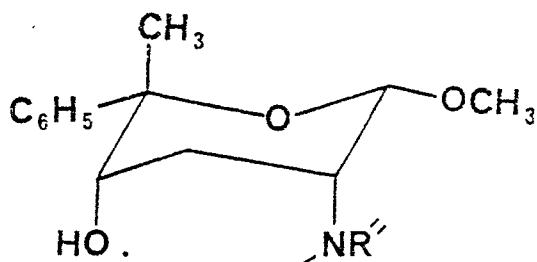
$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 9,8 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 4,0 \text{ Hz}$$

98α

ΚΥΡΙΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

98β



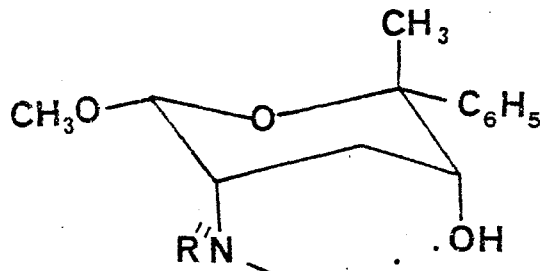
(9%)

$$J_{1,2} = 2,1 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 2,9 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 2,9 \text{ Hz}$$

$$J_{2\iota\sigma,4\iota\sigma} = 0,6 \text{ Hz}$$



(10%)

$$J_{1,2} = 1,9 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 2,6 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 2,6 \text{ Hz}$$

$$J_{2\iota\sigma,4\iota\sigma} = 0,6 \text{ Hz}$$

99α

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

99β



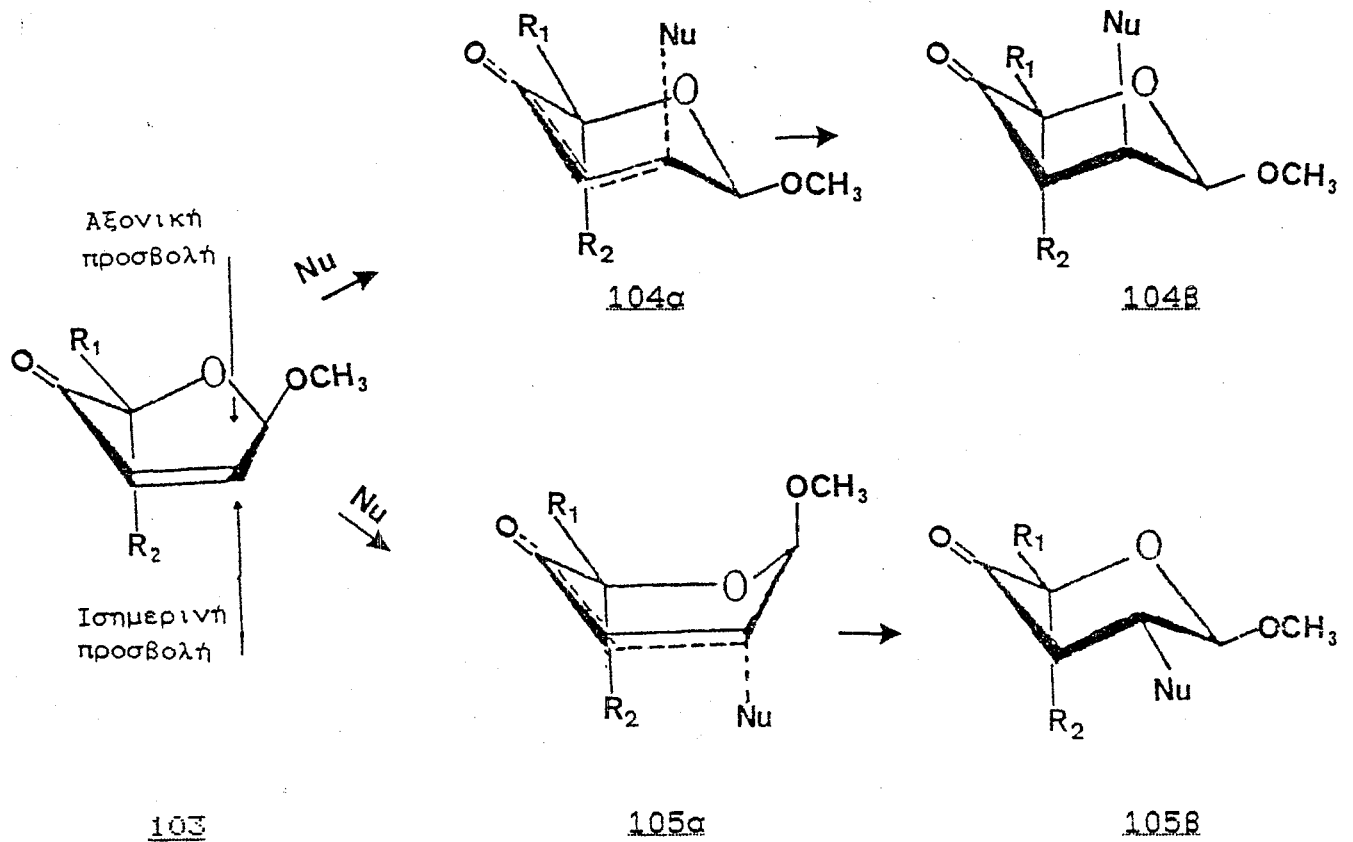
ΣΧΗΜΑ 63

7.4.3.

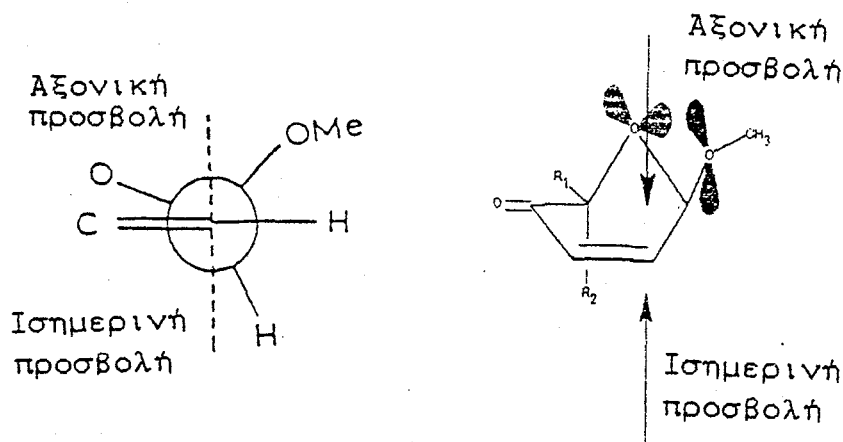
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΟΤΑΝ Η 6-ΜΕΘΟΞΥ-ΟΜΑΔΑ

ΕΙΝΑΙ ΨΕΥΔΟΙΣΗΜΕΡΙΝΗ

Για την περίπτωση αυτή έχουμε (Σχήμα 65α και 65β):



ΣΧΗΜΑ 65α

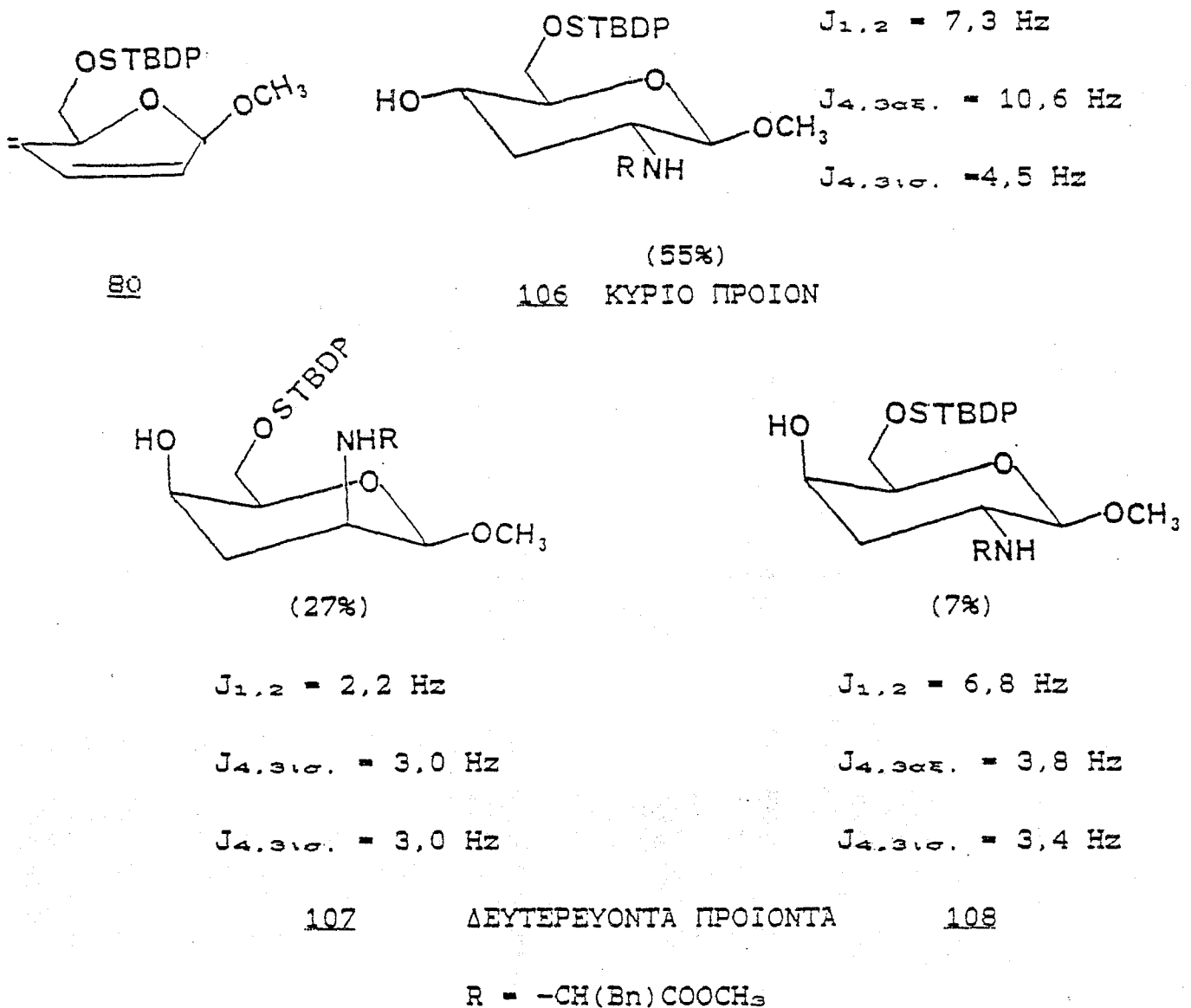


ΣΧΗΜΑ 65β

Από το παραπάνω σχήμα φαίνεται ότι στερεοηλεκτρονικά εξακολουθεί να ευνοείται η αξονική προσβολή, η οποία όμως παρεμποδίζεται από την ψευδοϊσημερινή 6-μεθόξυ-ομάδα. Η στερεο-

χημική αυτή παρεμπόδιση δεν είναι τόσο έντονη, όσο στην αντίστοιχη περίπτωση της ψευδοαξονικής 6-μεθοξυ-ομάδος. Εντούτοις προτιμάται σχεδόν αποκλειστικά η ισημερινή προσβολή, όπως δείχνουν τα πειραματικά αποτελέσματα. Αυτό εξηγείται μόνο εάν λάβουμε υπόψη μας τον πολύ σημαντικό ρόλο (ειδικά στην περίπτωση του 6-ψευδοίσημερινου υποκαταστάτη) των ηλεκτροστατικών απώσεων, μεταξύ του πυρηνόφιλου και αμφοτέρων των δεσμών C₁-O₁ και C₁-O₆. Έτσι εάν το πυρηνόφιλο είναι αρνητικά φορτισμένο ή φέρει ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων τότε οι ηλεκτροστατικές αυτές απώσεις είναι ο παράγοντας που καθορίζει τον τρόπο προσεγγίσης του πυρηνόφιλου¹⁴¹.

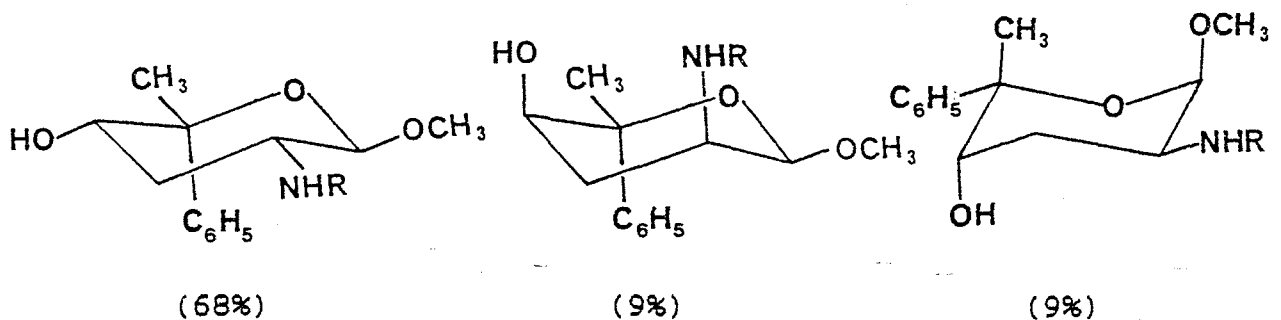
A) Πράγματι επίδραση H-Phe-OCH₃ και αναγωγή με NaBH₄ στη D-2-[O-(t-βουτυλ-διφαινυλ-σιλυλ)-οξυμεθυλενο]-6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη (80), οδήγησε στα προϊόντα 106 και 107 και 108 σε αναλογία 8:4:1 (Σχήμα 66).



ΣΧΗΜΑ 66

Εδώ αν και η 1,4-προσθήκη γίνεται εκλεκτικά δεν συμβαίνει το ίδιο και με την αναγωγή.

B) Προσθήκη H-Gly-OCH₃ και in situ αναγωγή με NaBH₄ στη 2-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-φαινυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη δίνει τρία προϊόντα 109, 110 και 111 σε αναλογία 7:1:1 (Σχήμα 67).



$$J_{1,2} = 5,7 \text{ Hz}$$

$$J_{1,2} = 1,9 \text{ Hz}$$

$$J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 7,9 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 3,0 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\alpha\epsilon} = 3,2 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 3,5 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 3,0 \text{ Hz}$$

$$J_{4,3\iota\sigma} = 3,2 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3\alpha\epsilon} = 7,1 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3\alpha\epsilon} = 2,0 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3\alpha\epsilon} = 10,1 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3\iota\sigma} = 4,3 \text{ Hz}$$

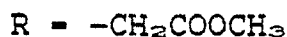
$$J_{2,3\iota\sigma} = 2,0 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3\iota\sigma} = 4,8 \text{ Hz}$$

109 ΚΥΡΙΟ ΠΡΟΙΟΝ

110 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

111



ΣΧΗΜΑ 67

Στην περίπτωση του κύριου προϊόντος 109 το αμινοξύ προσβάλλει ισημερινά και η αναγωγή της κετονομάδος δίνει την υδροξυλομάδα ομοίως ισημερινά.

7.4.4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα πειραματικά μας αποτελέσματα, επάνω στις 1,4-προσθήκες αμινοξέων στις 6-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες προκύπτουν τα εξής:

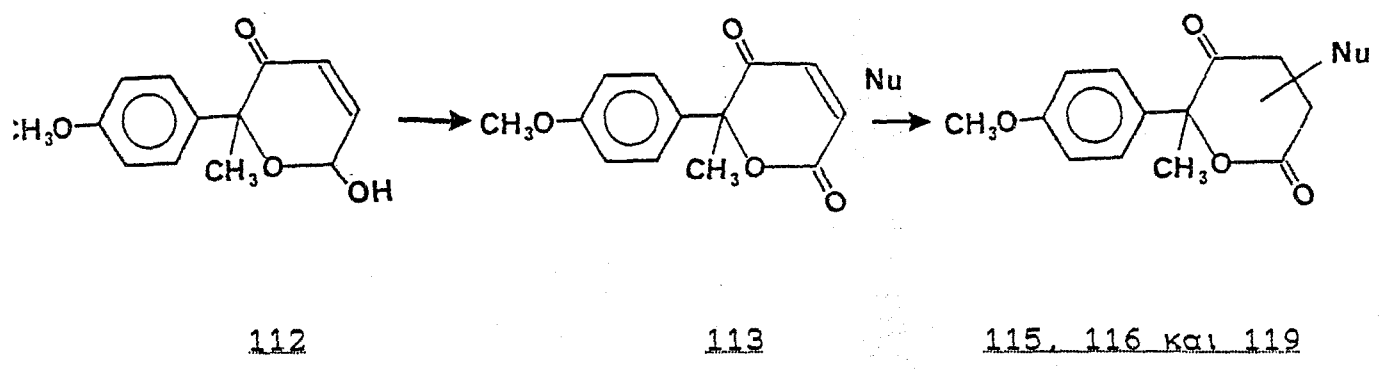
α) Όταν ο δ-υποκαταστάτης είναι ψευδοαξονικός προτιμάται η αξονική προσβολή του αμινοξέος. Η ακόλουθη αναγωγή της 3-κετονομάδος είναι εκλεκτική. Έτσι η 3-υδροξυλομάδα διευθετείται αξονικά όταν το αμινοξύ εισέρχεται αξονικά και ισημερινά όταν αυτό εισέρχεται ισημερινά.

β) Όταν ο δ-υποκαταστάτης είναι ψευδοϊσημερινός τότε το αμινοξύ προσβάλλει κυρίως από την ισημερινή πλευρά. Η δε αναγωγή της 3-κετονομάδος παρουσιάζει περιορισμένη εκλεκτικότητα.

7.5. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,4-ΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΣΤΙΣ ΛΑΚΤΟΝΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ 2Η-ΠΥΡΑΝ-3(6Η)-ΟΝΕΣ

7.5.1. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΑΚΤΟΝΕΣ

Είναι γνωστή η αξιόλογη βιολογική δράση των α,β-ακόρεστων καρβονυλικών ενώσεων. Άρκετά μόρια που φέρουν το συζυγιακό αυτό σύστημα χρησιμοποιούνται ως μέσα χημειοθεραπείας¹⁴⁷. Η δραστηκότητα τους οφείλεται στην ικανότητα που έχουν να παρεμποδίζουν τις ενζυμικές δραστηριότητες των κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται αλκυλιώνοντας πυρηνόφιλα κέντρα (αμινομάδες ή κατά προτίμηση σουλφυδρυλομάδες) βασικών ενζύμων^{148, 149, 150, 151}. Πάντως έχουν αναφερθεί και διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης^{152, 153}. Είναι συνεπώς σημαντική η μελέτη της αλκυλιωτικής ικανότητας ενώσεων που φέρουν το α,β-ακόρεστο καρβονυλικό σύστημα, για το λόγο αυτό επεκτείναμε τη μελέτη των αντιδράσεων 1,4-προσθήκης και στις παράγωγες λακτόνες των 2Η-πυραν-3(6Η)-ονών (Σχήμα 68).

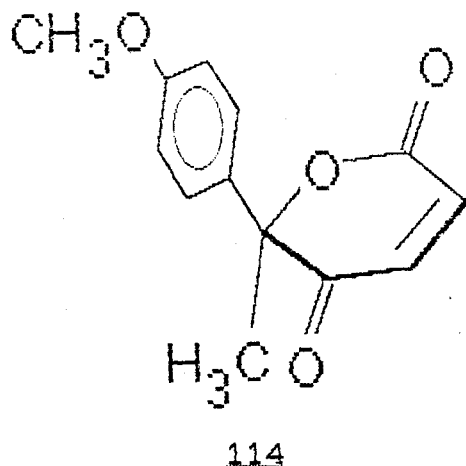


Nu = HS-C₆H₄-NH₂, H-Cys-OC₂H₅

ΣΧΗΜΑ 68

Η θέση της πυρηνόφιλης προσβολής μπορεί να γίνει είτε στον άνθρακα-3 είτε στον άνθρακα-4, αφού και οι δύο είναι επιδεκτικοί πυρηνόφιλης προσβολής. Δεδομένου ότι η κετονομάδα είναι ισχυρότερος ηλεκτρονιοδέκτης από την εστερομάδα αναμένεται ότι ο άνθρακας-3 θα πρέπει να είναι πλέον ευπρόσβλητος από πυρηνόφιλα. Πράγματι 1,4-προσθήκες σε ανάλογα ευθύγραμμα συζυ-

γιακά συστήματα επιβεβαιώνουν την υπόθεση αυτή¹⁵⁴. Η στερεοχημεία της προσθήκης εξαρτάται από τη δομή του δακτυλίου της λακτόνης. Η δομή αυτή όπως μας την έδωσε το πρόγραμμα μοριακής μηχανικής (Desktop molecular modeller, Aldrich-Chemie) είναι η εξής: (Σχήμα 69).



ΣΧΗΜΑ 69

Η επιπεδότητα του δακτυλίου της λακτόνης αναμένετο και θεωρητικά λόγω του εκτεταμένου συζυγιακού συστήματος. Η δομή αυτή δείχνει ότι δεν υπάρχει κανένας στερεοηλεκτρονικός ή στερεοχημικός έλεγχος της 1,4-προσθήκης. Συνεπώς αναμένουμε το πυρηνόφιλο να καταλάβει τη σταθερότερη θερμοδυναμικά ισημερινή θέση.

7.5.2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΩΝ-ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Για τη μελέτη της αντίδρασης προσθήκης χρησιμοποιήσαμε τη δ-(p-μεθοξυφαινυλ)-δ-μεθυλ-δ-(γ-οξο)-κροτωνολακτόνη με τα εξής πυρηνόφιλα: α) Αμινοξέα, β) Αζιδομάδα γ) Ενώσεις που φέρουν σουλφυδρυλομάδα (p-αμινο-θειοφαινόλη και το αμινοξύ Κυστεΐνη).

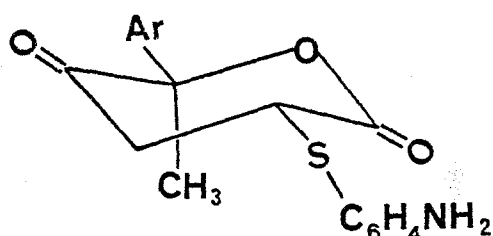
α) Η αντίδραση με τα αμινοξέα έγινε σε συνθήκες ίδιες με αυτές που εφαρμόστηκαν στην περίπτωση των δ-μεθοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης, αλλά καμμία αντίδραση δεν έλαβε χώρα. Πιο υψηλές θερμοκρασίες δεν δοκιμάστηκαν, επειδή έτσι θα οδηγούμεθα σε προσβολή του καρβονυλίου της λακτόνης από την αμινομάδα.

β) Η αζιδομάδα δοκιμάστηκε σε διαλύτη THF:H₂O, μεγάλη περίσσεια NaN₃ και CH₃COOH, ώστε το pH της αντίδρασης να είναι περίπου 4. Οι συνθήκες αυτές είναι οι βέλτιστες για την 1,4-

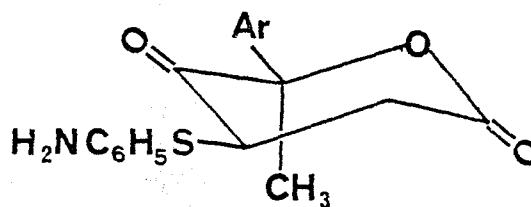
προσθήκη του πυρηνόφιλου αυτού¹⁻⁵. Παρόλο που στα πρώτα 30min καμμία αντίδραση δεν έλαβε χώρα, μετά από έξι ώρες ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου πήραμε μόνο ένα προϊόν, σταθερό σε χρωματογραφία στήλης και πολύ πολικότερο της μητρικής λακτόνης ($R_f = 0.1$ έναντι $R_f = 0.6$). Τα στοιχεία αυτά δεν είναι συμβιβαστά με αυτά που αναμένοντο από ένα προϊόν προσθήκης. Τα φάσματα IR και NMR του λευκού κρυσταλλικού προϊόντος επιβεβαιώνουν τις υποψίες αυτές. Πιο συγκεκριμένα στο IR δεν υπάρχουν οι χαρακτηριστικές απορροφήσεις της αζιδομάδας (2100 cm^{-1}) και του καρβονυλίου της λακτόνης (1750 cm^{-1}), ενώ είναι εμφανής η ύπαρξη μιας υδροξυλομάδος (3425 cm^{-1}). Στο φάσμα NMR επιβεβαιώνουμε την ύπαρξη της υδροξυλομάδος (δ 5.5, (1H), broad), εμφανής είναι η παρουσία του συστήματος $p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-C(CH}_3\text{)=}$ (δ 3.8, (3H), s / δ 7.4 έως 6.8, (4H), dd / δ 1.9, (3H), s), ενώ δεν υπάρχουν οι απορροφήσεις των H_3 και H_4 . Παρόλο που δεν καταφέραμε να χαρακτηρίσουμε το προϊόν, από τα στοιχεία αυτά είναι φανερό ότι πρόκειται για κάποιο προϊόν υδρόλυσης της λακτόνης.

γ) Στην περίπτωση των μερκαπτανών ή θειοφαινολών η αντίδραση επετεύχθη σε CH_2Cl_2 , σε θερμοκρασία δωματίου και διάρκεια 30 min, χωρίς τη βοηθητική παρουσία βάσης αφού το RS^- είναι πολύ καλύτερο πυρηνόφιλο από το N_3^- .

γ₁) Με την p -αμινο-θειοφαινόλη πήραμε δύο προϊόντα σε αναλογία 9:1, ασταθή σε χρωματογραφία στήλης. Από τα φάσματα ^1H NMR 500 MHz και ^{13}C NMR 125 MHz των προϊόντων προκύπτουν οι δομές 139 και 140 (Σχήμα 70).



(77%)

115 ΚΥΡΙΟ ΠΡΟΙΟΝ

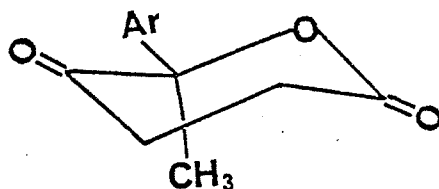
(19%)

116 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝ ΠΡΟΙΟΝ

ΣΧΗΜΑ 70

Οι δομές αυτές συμπεραίνονται από τα εξής φασματοσκοπικά δεδομένα:

ι) Η απορρόφηση της μεθυλομάδος στο φάσμα ^{13}C NMR είναι 26,5 δ. Η τιμή αυτή είναι (δία με του προϊόντος 141 (δ 26.7) (που χρησιμοποιήσαμε σαν οδηγό) και οφείλεται στην ισχυρή αποθωράκιση που υφίσταται η μεθυλομάδα, όταν είναι αξονική, από την γ-καρβονυλομάδα.



117

Οι υψηλές αυτές απορροφήσεις ερμηνεύονται εάν δεχθούμε ότι η μεθυλομάδα καταλαμβάνει αξονική θέση, στην οποία υφίσταται την ισχυρότερη αποθωράκιση από το γειτονικό καρβονύλιο.

ιι) Οι απορροφήσεις των H_3 και H_4 ήταν δ 4,01 dd και δ 4.44 dd αντίστοιχα. Η αισθητή διαφοροποίηση των πρωτονίων αυτών δικαιολογείται δεδομένου ότι το H_4 είναι εγγύτερα στην ηλεκτραρνητικότερη καρβονυλομάδα και συνεπώς υφίσταται ισχυρότερη αποθωράκιση.

ιιι) Για το κύριο προϊόν 115 οι απορροφήσεις των H_3 , $\text{H}_{4\text{eq}}$ και $\text{H}_{4\text{ax}}$ είναι:

$$\text{H}_3 = 4,01 \text{ δ dd } 1\text{H} \quad J_{3,4\text{ax}} = 8,5 \text{ Hz και } J_{3,4\text{eq}} = 5,6 \text{ Hz.}$$

$$\text{H}_{4\text{eq}} = 3,25 \text{ δ dd } 1\text{H} \quad J_{4\text{eq},3} = 5,6 \text{ Hz και } J_{\text{gem}} = 17,1 \text{ Hz.}$$

$$\text{H}_{4\text{ax}} = 2,85 \text{ δ dd } 1\text{H} \quad J_{4\text{ax},3} = 8,5 \text{ Hz και } J_{\text{gem}} = 17,1 \text{ Hz.}$$

Ενώ για το δευτερεύον προϊόν 116 είναι:

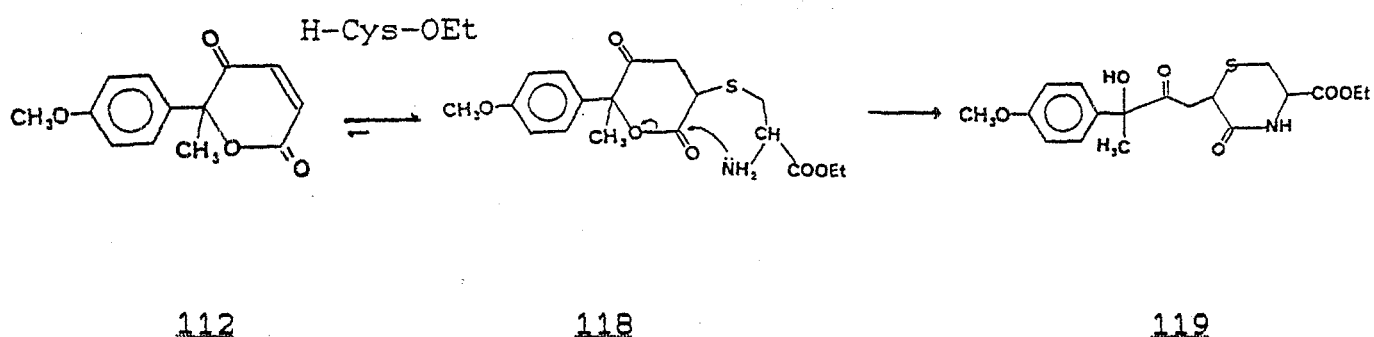
$$\text{H}_4 = 4,44 \text{ δ dd } 1\text{H} \quad J_{4,3\text{ax}} = 8,6 \text{ Hz και } J_{3,4\text{eq}} = 5,6 \text{ Hz.}$$

$$\text{H}_{3\text{eq}} = 3,20 \text{ δ dd } 1\text{H} \quad J_{3\text{eq},4} = 5,6 \text{ Hz και } J_{\text{gem}} = 16,1 \text{ Hz.}$$

$$\text{H}_{3\text{ax}} = 2,90 \text{ δ dd } 1\text{H} \quad J_{3\text{ax},4} = 8,6 \text{ Hz και } J_{\text{gem}} = 16,1 \text{ Hz.}$$

Από τις παραπάνω συζεύξεις συνεπάγεται ότι και το H₃ και το H₄ είναι αξονικά, συνεπώς και στις δύο περιπτώσεις το πυρηνόφιλο κατέλαβε την πιο σταθερή ισημερινή θέση.

γ₂) Με την κυστεΐνη η αντίδραση έδωσε δύο λευκά κρυσταλλικά προϊόντα σε αναλογία 4:1, σταθερά σε χρωματογραφία στήλης και με μεγάλη διαφορά πολικότητας από τη μητρική ένωση ($R_f = 0.1$ έναντι $R_f = 0.7$). Τα προϊόντα αυτά στο φάσμα NMR δείχνουν κετονικό και εστερικό καρβονύλιο (1720 και 1740 cm^{-1}) αλλά όχι λακτονικό (1750 cm^{-1}), ταυτόχρονα είναι χαρακτηριστική η απορρόφηση αμιδικού καρβονυλίου (1645 cm^{-1}). Αυτό μας οδήγησε στη σκέψη ότι μπορεί να έγινε μετά την 1,4-προσθήκη της κυστεΐνης ενδομοριακή κυκλοποίηση προς το σταθερότερο λακταμικό δακτύλιο (Σχήμα 71).



ΣΧΗΜΑ 71

Πράγματι από το φάσμα ^1H NMR 360MHz και τη στοιχειακή ανάλυση των προϊόντων επιβεβαιώθηκε η δομή 144.

7.5.3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα πειραματικά μας αποτελέσματα προκύπτουν τα εξής:

α) Το πίο εκτεταμένο (σε σχέση με τη μητρική 2H-πυραν-3(6H)-όνη) συζυγιακό σύστημα της λακτόνης έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη δραστηριότητα των ενώσεων αυτών ως προς τις αντιδράσεις 1,4-προσθήκης, με αποτέλεσμα μόνο οι 1,4-προσθήκες με αντιδραστήρια που φέρουν σουλφυδρυλομάδα να χωρούν κανονικά.

β) Η κετονομάδα είναι αυτή που καθορίζει τη θέση της πυρηνόφιλης προσβολής. Έτσι το πυρηνόφιλο προσβάλλει τον άν-

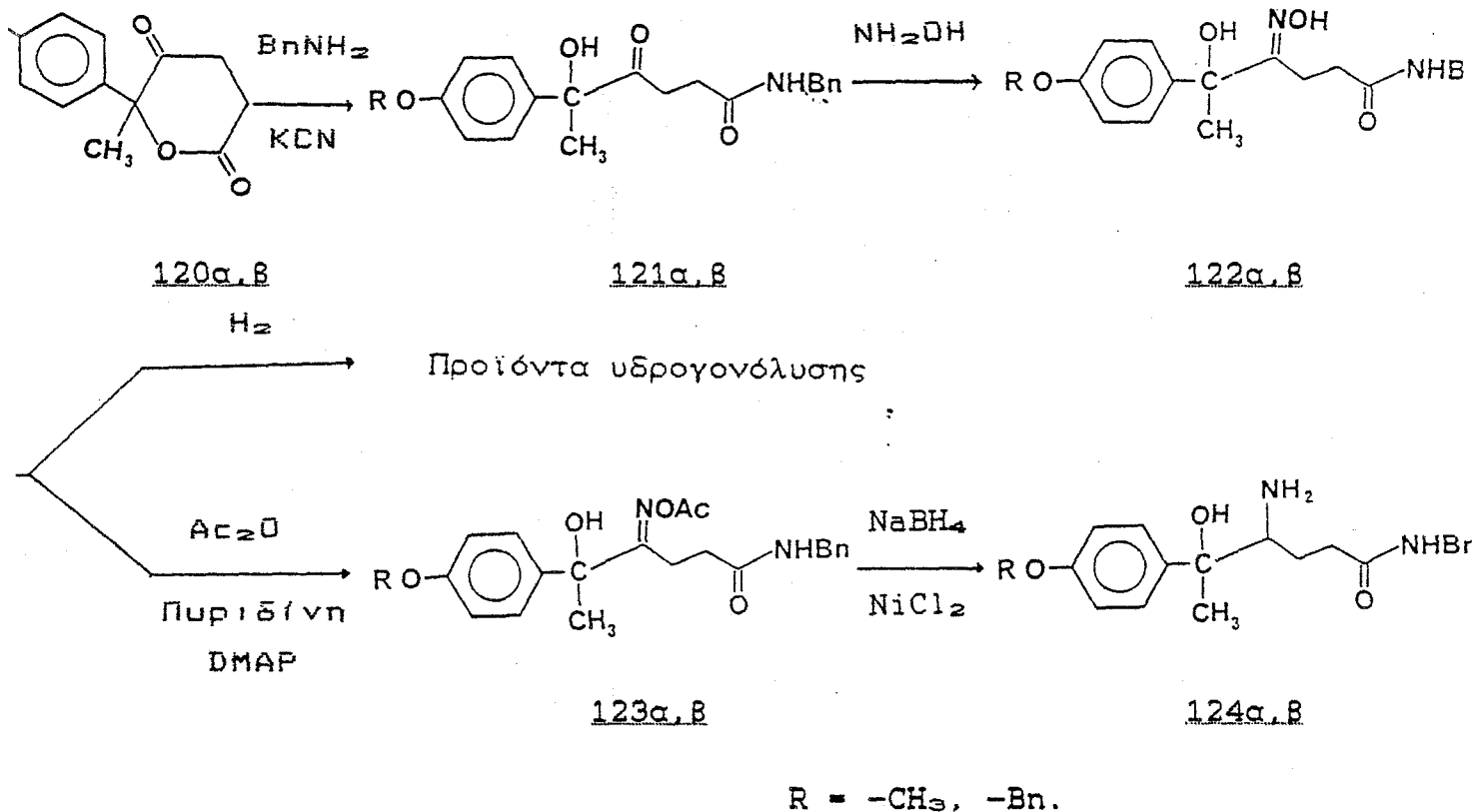
θρακα-3 (Σχήμα 61). Εντούτοις σε ορισμένες περιπτώσεις σχηματίζεται και ένα πολύ μικρό ποσοστό προϊόντος με το πυρηνόφιλο στον άνθρακα-4.

γ) Λόγω της επιπεδότητας του δακτυλίου της λακτόνης δεν υπάρχει στερεοηλεκτρονικός ή στερεοχημικός έλεγχος της 1,4-προσθήκης. Έτσι το πυρηνόφιλο ανεξαρτήτως θέσεως προσβολής καταλαμβάνει την πιο σταθερή θερμοδυναμικά ισημερινή θέση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

8. ΠΟΡΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΣ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΩΝ

8.1. ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΩΤΗ



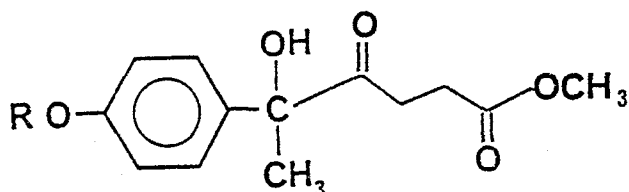
ΣΧΗΜΑ 72

8.1.1. ΔΙΑΝΟΙΞΗ ΤΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ ΤΗΣ ΛΑΚΤΟΝΗΣ

Η διάνοιξη του δακτυλίου είναι δυνατόν να επιτευχθεί, σε αλκαλικό περιβάλλον, με ποικιλία αντιδραστηρίων όπως NaOH, CH₃ONa, διαβίβαση αερίου αμμωνίας κ.λ.π.. Επειδή ο στόχος μας ήταν το παράγωγο του GABA να είναι αρκετά λιπόφιλο, επιλέξαμε να το μετατρέψουμε σε N-βενζυλαμίδιο. Έτσι παρασκευάσαμε τα παράγωγα του τύπου 146 σε 1,4-διοξάνη παρουσία, μικρής ποσότητας βενζυλαμίνης (1,3 γραμμοίσοδόναμα) και KCN (το οποίο διευκολύνει το άνοιγμα της λακτόνης ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζει

το σχηματισμό ιμίνης), θέρμανση στους 55-60° C για 24 ώρες. Τα προϊόντα είναι λευκά κρυσταλλικά και στο IR αφ'ενός στερούνται της απορροφήσεως της λακτόνης (1755 cm⁻¹) αφ'ετέρου εμφανίζουν τις απορροφήσεις της υδροξυλομάδος (3300 cm⁻¹) και του αμιδίου (1660 cm⁻¹). Στο NMR χαρακτηριστική είναι η παρουσία της βενζυλομάδος (δ 7.25, (5H), s), αλλά και του αμιδικού πρωτονίου (δ 6.30, (1H), t).

Εαν αντί για διαλύτη 1,4-διοξάνη χρησιμοποιήσουμε μεθανόλη τότε λαμβάνει χώρα μεθανόλυση και το τελικό προϊόν είναι ο εστέρας 125.



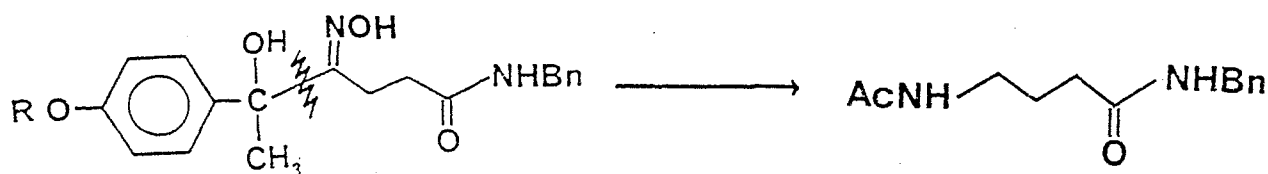
125

8.1.2. ΥΔΡΟΓΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΟΞΙΜΩΝ

Απόπειρα καταλυτικής υδρογόνωσης των οξιμών, σε ποικίλες συνθήκες¹⁵⁵, οδήγησε σε προϊόντα υδρογονολύσεως τα οποία από πρώτη άποψη ήταν μη αναμενόμενα. Πιο συγκεκριμένα δοκιμάστηκαν υδρογονώσεις με:

α) Pd/C η PtO₂ σε διαλύτη CH₃COOH: Καμμία αντίδραση δεν έλαβε χώρα όσο υψηλές πιέσεις ή παρατεταμένοι χρόνοι αντίδρασης και αν εφαρμόστηκαν.

β) Pd/C η PtO₂ σε διαλύτη (CH₃CO)₂O:CH₃COOH (3:1): Σε πιέσεις από 15-40 psi και χρόνους αντίδρασης από 4 έως 1 ώρες αντίστοιχα παραλαμβάνεται το ίδιο προϊόν (Σχήμα 73).

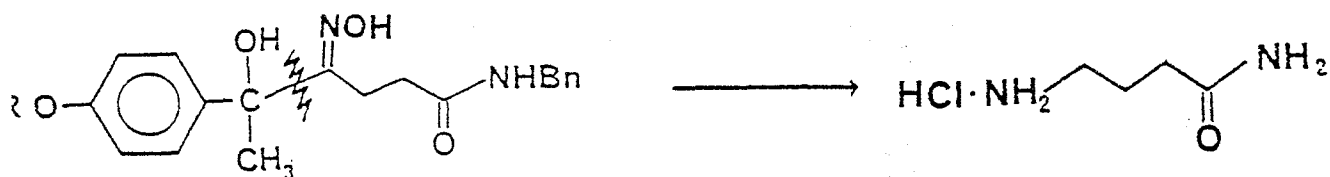


126

ΣΧΗΜΑ 73

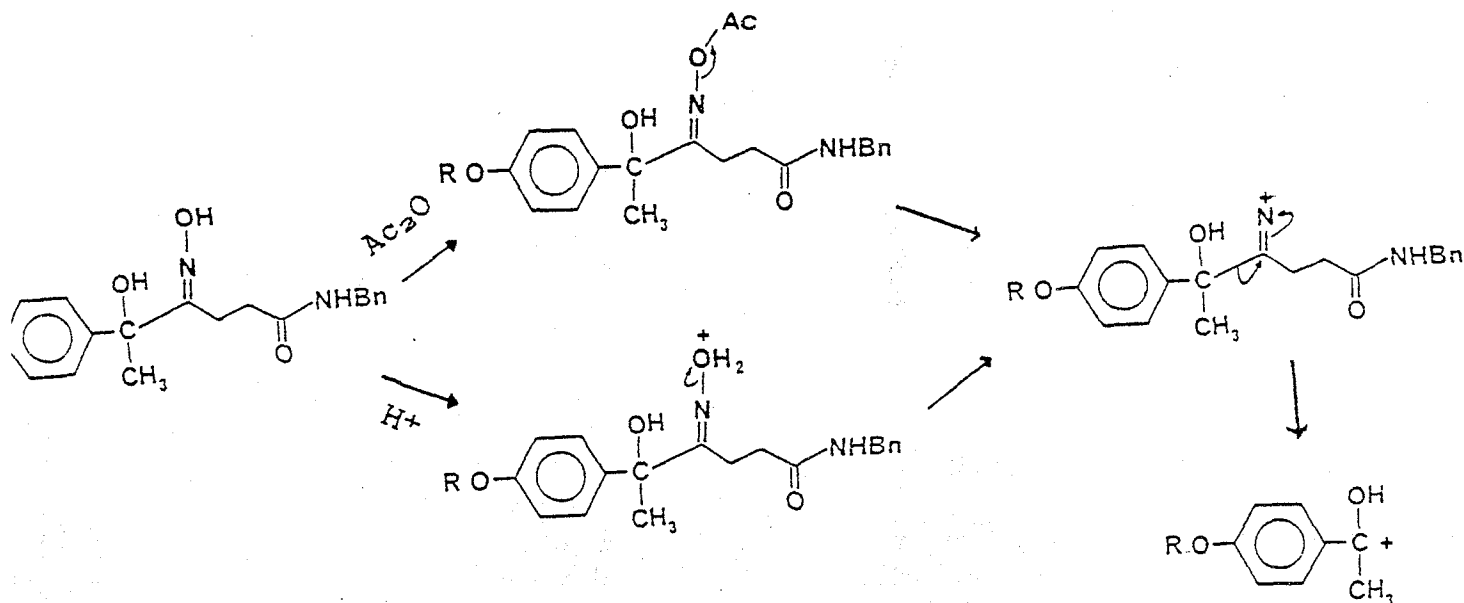
Το προϊόν 151 πιστοποιήθηκε φασματοσκοπικά. Χαρακτηριστική ήταν η απουσία του π-υποκατεστημένου βενζολικού δακτυλίου στο NMR, καθώς και η απορρόφηση του μεθυλίου της ακετυλομάδας (δ 2,1, (3H), s).

γ) Pd/C η PtO₂ σε διαλύτη αιθανολικό υδροχλώριο 2N: Στην περίπτωση αυτή η υδρογονόλυση ήταν σχεδόν ακαριαία (στα 15psi σε 30 min). Το τελικό προϊόν 127 (Σχήμα 74) είναι ανάλογο του προηγούμενου προϊόντος 126.



ΣΧΗΜΑ 74

Το προϊόν 127 πιστοποιήθηκε φασματοσκοπικά. Χαρακτηριστική είναι η απουσία των αρωματικών δακτυλίων στο NMR και στο IR αλλά και η παρουσία στο IR των NH₃⁺ και NH₂CO⁻ στα 3300 cm⁻¹ και της καρβonyλομάδας του αμιδίου στα 1660 cm⁻¹. Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις υδρογονολύσεως προτείνουμε τον παρακάτω μηχανισμό (Σχήμα 75).



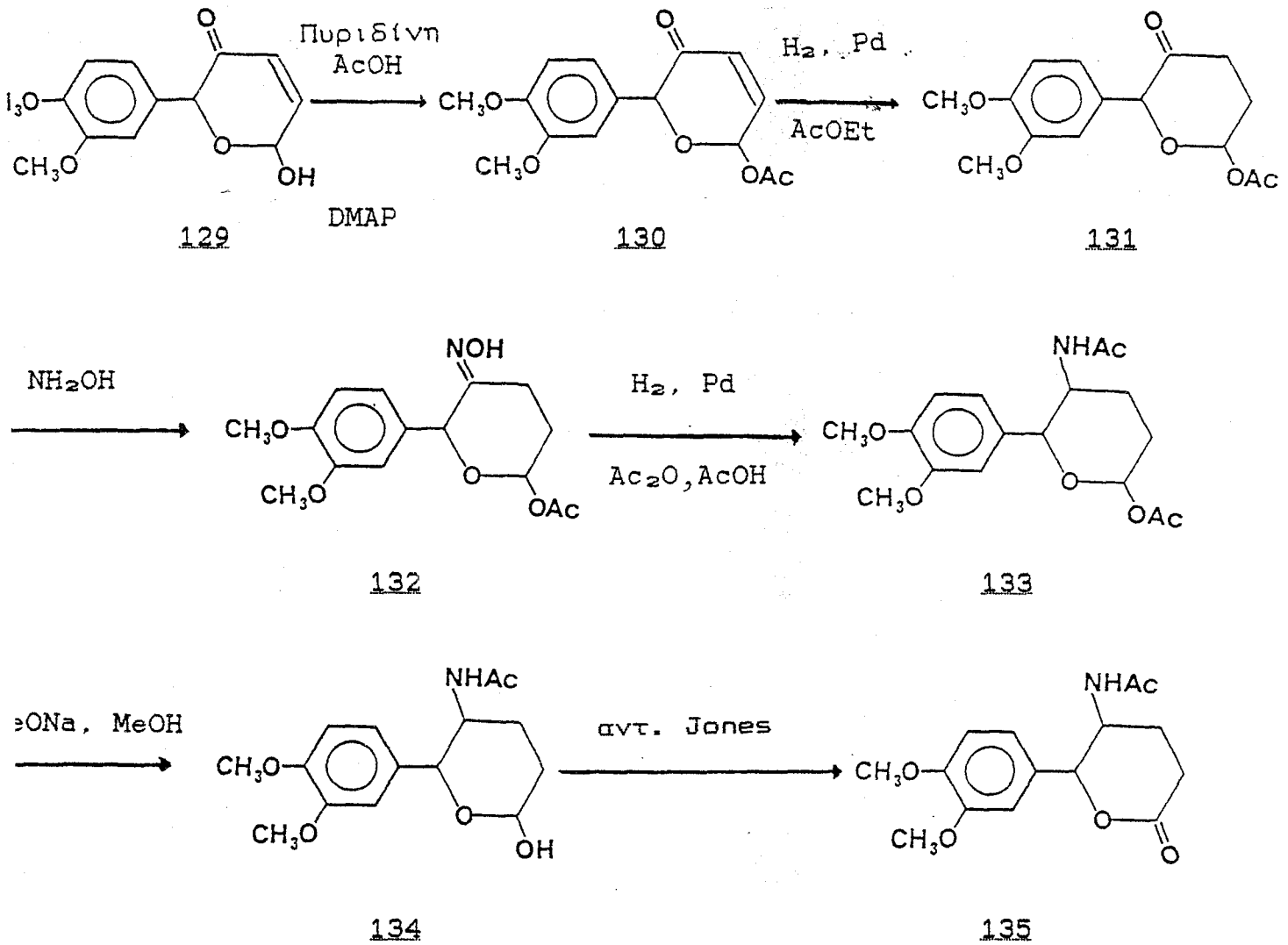
ΣΧΗΜΑ 75

Η υδρογονόλυση του ανθρακικού δεσμού λαμβάνει χώρα εξαιτίας της μεγάλης σταθερότητας του ενδιάμεσου καρβοκατιόντος 128.

Στην πρώτη περίπτωση που καμμία αντίδραση δεν λαμβάνει χώρα πιθανότατα το περιβάλλον δεν είναι αρκετά όξινο, ώστε να πρωτονιωθεί η υδροξυλομάδα και να προχωρήσει η υδρογονόλυση.

Η αποτυχία συνθέσεως της αμινομάδος με καταλυτική υδρογόνωση μας οδήγησε σε εναλλακτικές μεθόδους αναγωγής των οξιμών με υδρίδια μετάλλων. Το LiAlH_4 δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί διότι αφ'ενός θα ανήγαγε το αμίδιο του GABA προς αμίνη^{156, 157}, αφ'ετέρου θα έδινε ανεπιθύμητα προϊόντα τύπου αζιριδίνης¹⁵⁸. Το NaBH_4 από μόνο του δεν είναι ικανό να αναγάγει την οξίμη. Εν τούτοις υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία^{159, 160} όπου ο συνδυασμός του με άλατα ή οξειδία στοιχείων μεταπτώσεως έχει σαν αποτέλεσμα την αναγωγή των οξιμών με πολύ καλές αποδόσεις. Παρόλα τα παραπάνω, στην περίπτωση μας οι αποδόσεις δεν ήταν καθόλου καλές. Το μειονέκτημα όμως αυτό εξαλείφεται εάν οι ίδιες συνθήκες εφαρμοσθούν στο Ο-ακέτυλο-παράγωγο της οξίμης¹⁶¹. Συγκεκριμένα η οξίμη 122 παρουσία περίσσειας πυριδίνης και As_2O (1,3 γραμμοίσοδύναμα) και καταλυτικής ποσότητας N,N-διμεθυλαμινο-πυριδίνης (DMAP) δίδει το παράγωγο 123. Η αναγωγή αυτού προς την αντίστοιχη αμίνη, επιτυγχάνεται (στους -20°C) με περίσσεια NaBH_4 παρουσία $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Οι αποδόσεις είναι 50-60% και το προϊόν εμφανίζει τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις, στο μεν IR της αμινομάδος (3320 cm^{-1}), της υδροξυλομάδος (3300 cm^{-1}), και του καρβονυλίου του αμιδικού δεσμού (1660 cm^{-1}), στο δε NMR του αμιδικού πρωτονίου (δ 6.30, (1H), t) και της αμινομάδος (δ 1.90, (2H), broad).

B.2.

ΠΟΡΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗ

ΣΧΗΜΑ 76

B.2.1.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ 6-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ

Η σύνθεση των 6-Ο-ακέτυλο-παραγώγων των 2H-πυραν-3(6H)-ονών μπορεί να επιτευχθεί με πυριδίνη/οξικό ανυδρίτη^{7,162} ή οξικό ανυδρίτη/οξικό νάτριο¹. Η παρουσία όμως βάσης προκαλεί ανωμερίωση στον άνθρακα-6 με αποτέλεσμα να λαμβάνονται τα α- και β-εστερικά παράγωγα σε αναλογία 1:1. Επιπλέον οι 2-μονο-υποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στο βασικό περιβάλλον με αποτέλεσμα τη δημιουργία παραπροϊόντων και την πτώση των αποδόσεων. Για τους λόγους αυτούς

επιλέξαμε τη μέθοδο του DCC¹⁶³ παρουσία καταλυτικής ποσότητας DMAP^{5, 164}. Οι συνθήκες αυτές βελτίωσαν αισθητά την απόδοση της εστεροποίησης και έδωσαν αποκλειστικά το α-εστερικό παράγωγο (οι 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες παρασκευάζονται ως μίγμα δύο ισομερών στη θέση-6, αλλά με εκλεκτική κρυστάλλωση από αιθέρα παραλαμβάνεται μόνο το α-ισομερές που υπάρχει σε περίσσεια). Στο φάσμα IR φαίνεται ο εστερικός δεσμός (1750 cm⁻¹), ενώ στο NMR χαρακτηριστική είναι η απορρόφηση της ακετυλομάδος (δ 2.2, (3H), s). Επίσης από τις συζεύξεις μεταξύ των H₁, H₂, και H₃ προσδιορίζεται ο αξονικός προσανατολισμός της 6-ακετυλοξυ-ομάδος.

8.2.2. ΥΔΡΟΓΟΝΩΣΕΙΣ

Η υδρογόνωση του διπλού δεσμού χωρίς την καταστροφή της κυκλικής δομής της 2H-6-ακετυλοξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνης επιτυγχάνεται με χρήση καταλύτη Pd/C 5%, διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα και πίεση 10 psi σε 15 min.

Η οξίμη υδρογονώνεται καταλυτικά, με Pd/C 10%, διαλύτη οξικό ανυδρίτη : οξικό οξύ (3:1) και πίεση 35 psi σε μία ώρα. Το προϊόν είναι λευκό κρυσταλλικό και δίνει στο IR τη χαρακτηριστική απορρόφηση του αμιδικού καρβonyλίου (1660 cm⁻¹) και στο NMR την απορρόφηση της νέας ακετυλομάδος (δ 2.1, (3H), s).

8.2.3. ΜΕΘΑΝΟΛΥΣΗ ΤΟΥ ΕΣΤΕΡΙΚΟΥ ΔΕΣΜΟΥ-ΟΞΕΙΔΩΣΗ

Ανάδευση σε διαλύτη μεθανόλη παρουσία καταλυτικής ποσότητας μεθοξυνατρίου της 133, οδηγεί ποσοτικά στη μεθανόλυση του εστερικού δεσμού. Η αντίδραση είναι ταχεία (30 min).

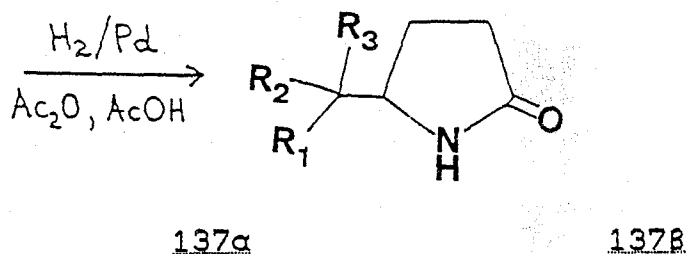
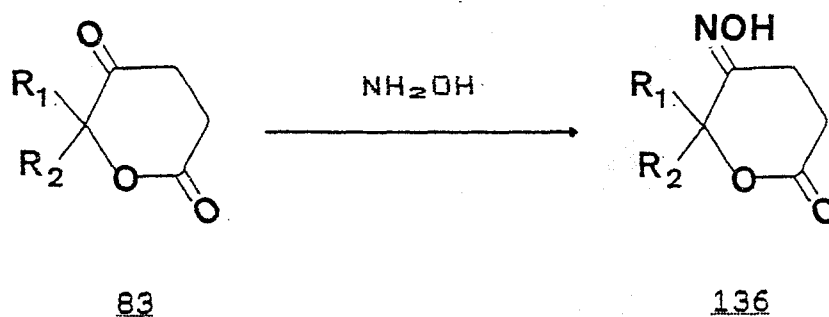
Η οξείδωση της 134 προς την αντίστοιχη λακτόνη 135 επιτυγχάνεται με το αντιδραστήριο Jones (Κεφ. 6.4.). Η μέθοδος αυτή προτιμήθηκε έναντι των άλλων μεθόδων γιατί είναι εύκολη, γρήγορη και γίνεται σε όξινο περιβάλλον όπου είναι σταθερά τα προϊόντα.

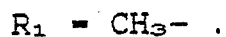
9.1. ΣΥΝΘΕΣΙΣ 5-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ 2-ΠΥΡΡΟΛΙΔΙΝΩΝ

Οι 2-πυρρολιδινόνες (γ-λακτάμες), είναι σημαντικά ενδιάμεσα για τη φαρμακευτική χημεία, αφού μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη σύνθεση μορίων με μεγάλη βιολογική αξία όπως: ψυχοτροπικών¹⁶⁵, αγωνιστών του μουςχαρινικού οξέος^{165,167}, αντιυπερτασικών¹⁶⁸, κυκλοπεπτιδικών αλκαλοειδών¹⁶⁹, μιμητών πεπτιδικών τμημάτων¹⁷⁰, νέων αμινοξέων^{171,172}, κ.λ.π.. Για το λόγο αυτό υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον, για την εξεύρεση απλών και με υψηλές αποδόσεις μεθόδων σύνθεσής των. Οι συνήθειες μέθοδοι παρασκευής των μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες:

- α) Την ενδομοριακή κυκλοποίηση γ-αμινοξέων¹⁷³.
- β) Την παραγωγή του πυρογλουταμικού οξέος¹⁷¹.
- γ) Σε δύο στάδια από α-καρβοξυλικό εστέρα της γ-βουτυρολακτόνης μέσω της μη απομονώσιμης α-2-αμινοαιθυλο-γ-βουτυρολακτόνης¹⁷⁴.

Οι παραπάνω μέθοδοι δεν έχουν ικανοποιητικές αποδόσεις και είναι σχετικά άκαμπτες ως προς την επιλογή και τη θέση των υποκαταστατών.



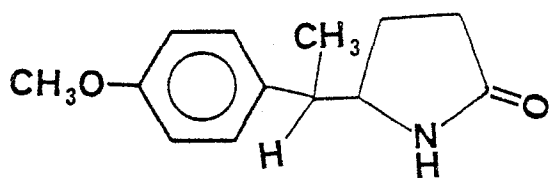


ΣΧΗΜΑ 77

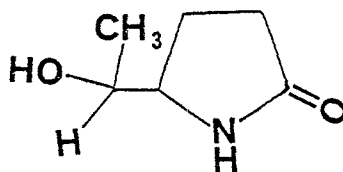
Εχοντας υπόψη ότι τα 5-υποκατεστημένα παράγωγα των πυρρολιδινών είναι τα πλέον σημαντικά, αναπτύξαμε μια νέα απλή και με υψηλές αποδόσεις μέθοδο παρασκευής των (Σχήμα 78). Το σημαντικό στάδιο της όλης πορείας είναι η μετατροπή της υδροξυλιμινο-δ-λακτόνης 136 στην 5-υποκατεστημένη-2-πυρρολιδινόνη 137.

9.2. ΥΔΡΟΓΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΟΞΙΜΩΝ ΤΩΝ ΛΑΚΤΟΝΩΝ

Καταλυτική υδρογόνωση των υδροξυλιμινο-δ-λακτονών 162 (με Pd/C, σε διαλύτη $\text{Ac}_2\text{O} : \text{AcOH}$, στα 45psi), οδήγησε (με καλές αποδόσεις ~ 85%) στις αντίστοιχες 5-υποκατεστημένες 2-πυρρολιδινόνες. Στις συνθήκες αυτές η δ-λακτόνη υφίσταται διαλυτόλυση από το AcOH και βρίσκεται σε ισορροπία με τον αντίστοιχο μικτό ανυδρίτη, ταυτόχρονα η οξίμη μετατρέπεται σε αμίνη και ακολουθεί η ενδομοριακή κυκλοποίηση μέσω της πυρηνόφιλης προσβολής της αμινομάδος (Σχήμα 78). Τα προϊόντα 137 είναι λευκά κρυσταλλικά και στο μεν IR στερούνται της απορροφήσεως της λακτόνης (1750 cm^{-1}) ενώ εμφανίζουν το αμιδικό καρβονύλιο (1660 cm^{-1}), στο δε NMR χαρακτηριστική είναι η απορρόφηση της μεθυλομάδος του συστήματος $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{}$ (δ 1.6, (3H), d).



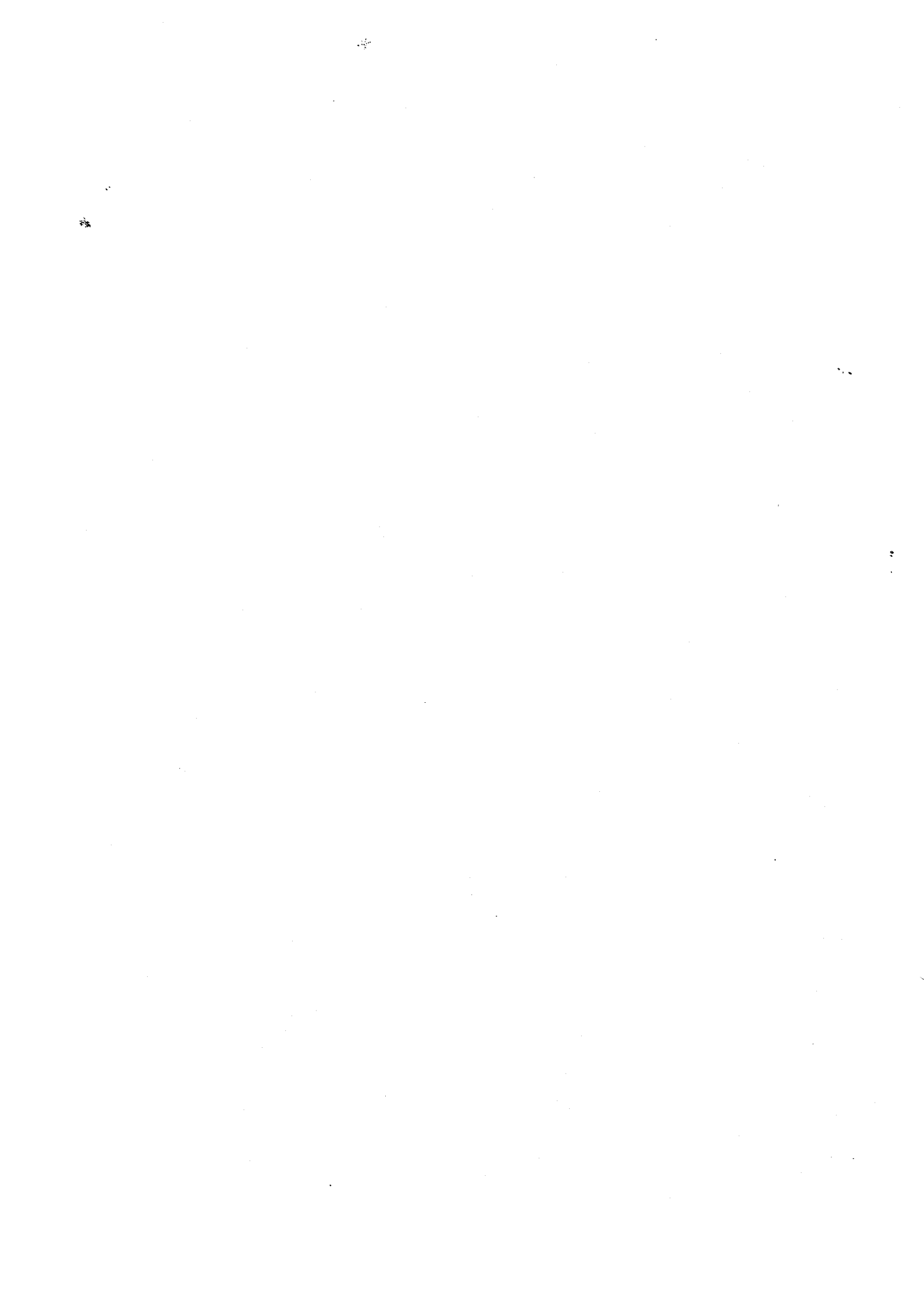
137α



137β

ΣΧΗΜΑ 78

ΜΕΡΟΣ Γ'



ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Όλες οι αντιδράσεις της διατριβής πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας του Γεωργικού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Buchi και είναι αδιόρθωτα.

Οι μετρήσεις των γωνιών στροφής έγιναν σε ηλεκτρονικό ποσόμετρο Perkin-Elmer 141 σε κυβελίδα 10 cm στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα φάσματα υπέρυθρου (IR) ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer 283 B σε παστίλια KBr ή σε υγρό υμένιο.

Για τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού χρησιμοποιήθηκε το Me_4Si σαν δείγμα αναφοράς (δ 0,00) και τα φάσματα ^1H NMR ελήφθησαν σε Varian 360 EM 60 MHz (Εργαστήριο Γενικής Χημείας, Γεωργικό Πανεπιστημίου Αθηνών), Bruker AM-360, Bruker AM-500 (UCLA, Η.Π.Α.) και Bruker AM-400. Τα φάσματα ^{13}C NMR ελήφθησαν σε Bruker AM-360 και AM-500 (UCLA, ΗΠΑ).

Τα φάσματα μάζης ελήφθησαν με την τεχνική EI στα Πανεπιστήμια του Illinois και του San Diego (Scripps) ΗΠΑ.

Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν, στο Πανεπιστήμιο του Illinois, στο UCLA, στο Πανεπιστήμιο του San Diego (Scripps) και στο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης.

Οι διαλύτες τετραϋδροφουράνιο και διαιθυλαιθέρας ήταν προελεύσεως Merck και αποστάχθηκαν υπεράνω Na και βενζοφενόνης, ενώ οι υπόλοιποι διαλύτες καθαρίστηκαν με απόσταξη.

Το n-βουτυλολίθιο 15% w/v του εμπορίου χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Το m-CPBA και το NBS χρησιμοποιήθηκαν όπως πωλούνται (Aldrich και Merck αντίστοιχα).

Οι καταλυτικές υδρογονώσεις έγιναν σε συσκευή Parr ή σε ατμοσφαιρική πίεση.

Η χρωματογραφία στήλης έγινε με SiO_2 , (Merck Art. 9385-230-400 mesh η υπό πίεση¹⁷⁵ και (Merck Art. 7734 70-230 mesh) η απλή. Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδος σε πλάκες προεπιστρωμένες με SiO_2 και φθορίζον υλικό (Merck Art. 4755), η εμφάνιση έγινε με διάλυμα $\text{H}_2\text{SO}_4:\text{EtOH}$ ή με διάλυμα νινυδρίνης και θέρμανση ή σε θάλαμο I_2 . Το σύμβολο x2 σημαίνει δύο φορές ανάπτυξη.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

Για τις ανάγκες του πειραματικού μέρους της διατριβής παρασκευάσθησαν και χρησιμοποιήθηκαν, ως πρώτες ύλες, οι παρακάτω ενώσεις.

α) D-1-(2-φουρυλ)-γλυκόλη.

Παρασκευάσθηκε από τρι-Ο-ακετυλ-D-γλυκόλη σε δύο στάδια (αποακετυλίωση, επίδραση $HgSO_4$, αρ. H_2SO_4), βάση της βιβλιογραφίας^{176, 177}.

β) 2-μεθυλ-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

Παρασκευάσθηκε από ακετυλοφουράνιο (προελεύσεως Aldrich), σε δύο στάδια (αναγωγή με $NaBH_4$ -οξείδωση με m-CPBA). Τροποποίηση της μεθόδου της βιβλιογραφίας¹ (απομόνωση της 2H-πυραν-3(6H)-όνης με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση αντί για εκχύλιση κ.λ.π.) οδήγησε σε πολύ καλύτερες αποδόσεις.

γ) 2-(π-βενζενσουλφονυλφαινυλ)-2-μεθυλ-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

Παραχωρήθηκε από τον Δρ. Η. Κουλαδούρο.

δ) α-(π-μεθοξυφαινυλ)-α-μεθυλ-φουρφουριλαλκοόλη
και
α-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-α-μεθυλ-φουρφουριλαλκοόλη.

Παρασκευάσθηκαν σαν κίτρινα λάδια βάση της βιβλιογραφίας¹⁷⁸.

ε) 2-(π-μεθοξυφαινυλ)-2-μεθυλ-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη
και
2-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-2-μεθυλ-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

Παρασκευάσθηκαν ως λευκά κρυσταλλικά στερεά¹⁷⁸.

στ) δ-(π-μεθοξυφαινυλ)-δ-μεθυλ-γ-οξο-δ-κροτωνολακτόνη
και
δ-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-δ-μεθυλ-γ-οξο-δ-κροτωνολακτόνη.

Παρασκευάσθηκαν σαν υπόκιτρινα στερεά, με οξείδωση των προηγούμενων 2H-πυραν-3(6H)-όνων με αντιδραστήριο Jones^{3α}.

ζ) δ-(π-μεθοξυφαινυλ)-δ-μεθυλ-γ-οξο-δ-βάλερολακτόνη
και
δ-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-δ-μεθυλ-γ-οξο-δ-βάλερολακτόνη.

Παρασκευάσθηκαν σαν λευκά στερεα βάση της βιβλιογραφίας^{3α}.

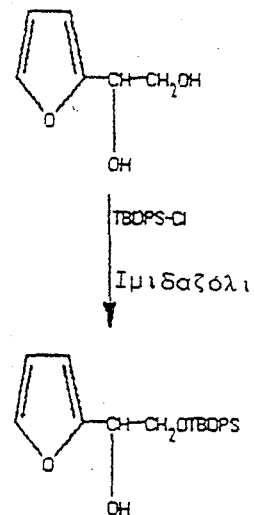
Οι χρησιμοποιηθέντες εστέρες αμινοξέων ανήκουν στην L-στερεοχημική σειρά και αγοράσθηκαν από την Aldrich.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

D-2-D-[(τρίτ. βουτυλ-διφαινυλ)-σιλυλ]-

-1-(2-φουρυλ)-γλυκόλη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|----------|---|------------------|---|
| Νο. Ε. | 74 |  | T.L.C. | Et ₂ O 2 Hex. 5 |
| M.B. | 366,52 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ μαύρο |
| Σ.Τ. | Λάδι | | R _F . | 0,59 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | 4,6 (MeOH) |
| Χρώμα | υπόλευκο | | Απόδοση | 90 % |

M.T. C₂₂H₂₆O₃Si

ΜΕΘΟΔΟΣ :

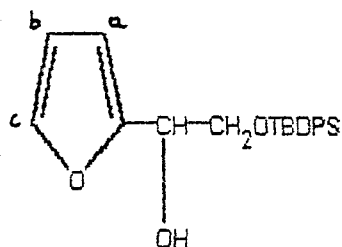
Ενα διάλυμα 2,00g φουρφοφυριλαλκοόλης, 5,57g TBDS-Cl και 1,60g ιμιδαζολίου σε 20ml DMF αναδεύεται στους 0° C* για 3 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη 30ml κορ. δ. NaHCO₃ και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με 2x100ml Et₂O. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με 2x50ml H₂O**, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό. Το ελαιώδες υπόλειμμα περιέχει το μόνο-TBDS και το δι-TBDS παράγωγο (90 % και 9 % αντίστοιχα) τα οποία διαχωρίζονται εύκολα από μικρή στήλη χρωματογραφίας.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Σε υψηλότερες θερμοκρασίες αυξάνει το ποσοστό του ανεπιθύμητου δι-TBDS παράγωγου.

** Βοηθά στην καλύτερη απομάκρυνση του DMF.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



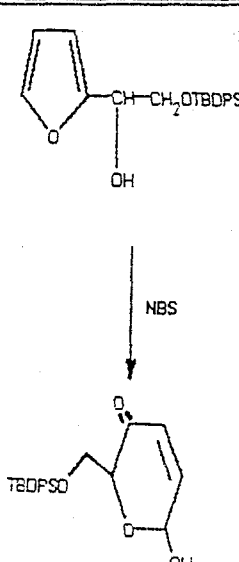
| <u>¹H NMR</u> | 60 MHz | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|---|---------------------|-------------------|---|------------------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) |
| C ₆ H ₅ -, H _c | 7,85-7,20 m | | OH | 3435 |
| H _a , H _b | 6,29 m | | C≡C-H | 3060, 3040 |
| -CHO- | 4,83 t | J=5,4 | CH ₃ -, CH ₂ -, CH- | 2950, 2925, 2850 |
| -CH ₂ O- | 3,93 d | J=5,4 | C≡C | 1590, 1500 |
| HO- | 2,89 br. | | t-Bu- | 1465, 1420, 1370, 1245 |
| t-Bu- | 1,07 s | | C-O, Si-O | 1140, 1100, 1050 |
| | | | C ₄ H ₉ O- | 875 |
| | | | C ₆ H ₅ - | 730, 695 |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

D-O-[(τριτ. βουτυλ-διφαινυλ)-σιλυλ]-οξυμεθυλενο-
-6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------|---|------------------|---|
| No. Ε. | 75 |  | T.L.C. | Et ₂ O 3 Hex. 2 |
| M.B. | 382,52 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφέ |
| Σ.Τ. | λάδι | | R _f . | 0,35 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | -15,3 (MeOH) |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | ποσοτική |
| | | | M.T. | C ₂₂ H ₂₆ O ₄ Si |

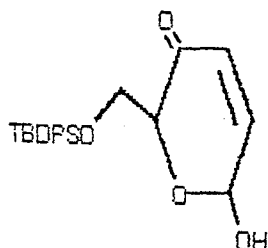
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 40ml THF και 10ml H₂O διαλύονται 3,4g φουρφουριλαλκοόλης. Το διάλυμα ψύκεται στους 0° C και ακολουθεί σταδιακή προσθήκη 1,82g NBS. Με την ολοκλήρωση της προσθήκης ολοκληρώνεται και η αντίδραση. Η περίσσεια του οξειδωτικού καταστρέφεται* με δ. KI 10% και η περίσσεια του ιωδίου με δ. Na₂S₂O₃ και η οργανική σιβάδα εκπλένεται με H₂O μέχρι pH=6*, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄, συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό και το προϊόν παραλαμβάνεται σαν υποκίτρινο λάδι.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Τυχόν περίσσεια οξειδωτικού ή πιο αλκαλικό pH, οδηγεί στο σχηματισμό παραπροϊόντων κατά τη διάρκεια της συμπύκνωσης.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 60 MHz | CDCl ₃ | | IR | |
|---------------------------------|---|---------------------|------------------------|---|------------------------------|--|
| H | * | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| C ₆ H ₅ - | | 7,90-7,22 m | | OH | 3420 | |
| H ₅ | | 6,88 dd | J _{5,4} =10,0 | C=C-H | 3085, 3075 | |
| H ₄ | | 6,21 d | J _{4,6} =0,6 | CH ₃ -, CH ₂ -, CH- | 2970, 2940, 2870 | |
| H ₆ | | 5,78 d | J _{5,6} =3,0 | =C=O | 1695 | |
| H ₂ | | 4,60 t | J=3,4 | C=C | 1635 | |
| -CH ₂ - | | 4,11 m | | C=C | 1595, 1495 | |
| HO- | | 4,11 br. | | t-Bu- | 1475, 1435, 1380, 1240 | |
| t-Bu- | | 1,03 s | | C-O, Si-O | 1115, 1030 | |
| | | | | C ₆ H ₅ - | 740, 700 | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Στο φάσμα ¹H NMR φαίνεται η ύπαρξη σε ένα μικρό ποσοστό και του ψευδοϊσημερινού ισομερούς.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

α-μεθυλ-α-φαινυλ-φουρφοφυραλκοάλη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---------|--|------------------|---|
| No. Ε. | Φ-1 | | T.L.C. | AcOEt 1 Hex. 2 |
| M.B. | 188,22 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ μαύρη |
| Σ.Τ. | λάδι | | R _F . | 0,51 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | |
| Χρώμα | κίτρινο | | Απόδοση | 96 % |

M.T. C₁₂H₁₂O₂

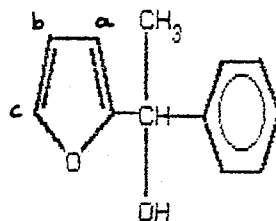
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Διάλυμα 25ml φουρανίου* σε 100ml άνυδρο Et₂O ψύχεται στους -10° C υπό ατμόσφαιρα N₂ (ελάχιστη, περιοδική παροχή) και ηπιότατη αναδευση. Στη συνέχεια, με μέγιστη θερμοκρασία τους -5° C, προστίθενται στάγδην 100ml n-BuLi και το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 1,5 ώρες. Μετά ψύχεται πάλι στους -10° C και προστίθενται στάγδην 12g ακετοφαινόνης διαλυμένα σε 100ml άνυδρου Et₂O. Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, μέχρι με TLC να πιστοποιηθεί το τέλος της αντίδρασης (2,5-3 ώρες). Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης υδrolύεται με 200ml ψυχρού H₂O, η υδατική φάση εκχυλίζεται με 2x150ml Et₂O και όλες οι οργανικές φάσεις ενώνονται, εκπλένονται με 100ml H₂O, εξασπώνονται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνονται με MgSO₄ και αφού ο διαλύτης εξετμισθεί υπό κενό το προϊόν παραλαμβάνεται σαν κίτρινο λάδι.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Άνυδρο με απόσταξη.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



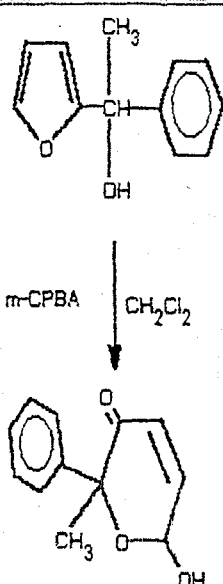
| $^1\text{H NMR}$ | 60 MHz | CDC13 | IR | |
|-------------------------|------------------------------|--------|-----------------------------------|-------------------------------|
| H | χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| C_6H_5- | 7,15 s | | OH | 3440 |
| H_a | 7,10 m | | $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 3030 |
| H_b | 6,20 m | | CH_2- | 2960, 2860 |
| H_c | 6,10 m | | $\text{C}\equiv\text{C}$ | 1600, 1510 |
| HO- | 3,48 br. | | C-O | 1120 |
| CH_3- | 1,68 s | | $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}-$ | 880 , 745 |
| | | | C_6H_5- | 750, 695 |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2-μεθυλ-6-υδροξύ-2-φαινυλ-2H-πυραν-3(4H)-όνη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

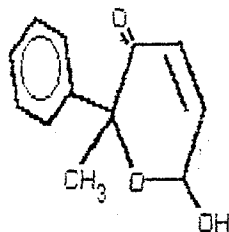
| | | | | |
|--------|---------------------------|---|---|--|
| No. Ε. | 76 |  | T.L.C. | AcOEt 1 Hex. 2 |
| M.B. | 204,22 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφέ |
| Σ.Τ. | 81-82,5 | | R _f . | 0,28 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 85 % |
| | | | M.T. C ₁₂ H ₁₂ O ₃ | |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

10g φουρφουραλκοόλης διαλύονται σε 100ml CH₂Cl₂ και προστίθενται σε μικρές δόσεις 1,30g m-CPBA (80%) υπό ανάδευση και θερμοκρασία θ-15° C. Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμ. περιβάλλοντος μέχρι με TLC να πιστοποιηθεί το τέλος της αντίδρασης (περίπου 3,5 ώρες). Μετά το διάλυμα ψύχεται στους -10° C και με διήθηση απομακρύνεται το σχηματισθέν m-CBA. Η περίσσεια του οξειδωτικού καταστρέφεται με δ. KI 10%, η δε περίσσεια του ιωδίου με δ. Na₂S₂O₃. Τέλος η οργανική στιβάδα εκπλένεται με κορ. δ. NaHCO₃ μέχρι pH=7, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄, συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό και το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| <u>¹H NMR</u> | 60 MHz | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) |
| C ₆ H ₅ - | 7,46 s | | OH | 3330 |
| H ₅ | 6,90 dd | J _{5,4} =10,0 | C=C-H | 3060 |
| H ₄ | 6,23 dd | J _{4,6} =1,6 | CH ₃ - | 2990, 2940, 2870 |
| H ₆ | 5,56 t | J _{5,6} =1,4 | =C-C=O | 1680 |
| HO- | 5,25 br. | | C=C | 1640 |
| CH ₃ - | 1,70 s | | C=C | 1600, 1490 |
| | | | C-O | 1035 |
| | | | C ₆ H ₅ - | 755, 695 |

Π Α Ρ Α Τ Η Ρ Η Σ Ε Ι Σ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

6-(μσευλαμινοκαρβονυλοξυ)-2-μσευλ-2-φαινυλ-
2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---------------|---|------------------|--------------------------------------|
| No. E. | 77 | <p> CH_3NCO Et_3N CH_2Cl_2 </p> <p>M.T. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$</p> | T.L.C. | AcOEt 1 Hex. 2 |
| M.B. | 261, 23 | | Εμφ. | H_2SO_4 καφεκίτρ. |
| Σ.Τ. | 124-126 | | R _F . | 0, 21 |
| Δ.Κρ. | AcOEt Hex. | | $[\alpha]_D$ | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 90 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

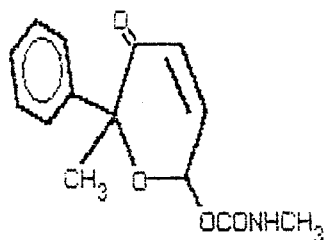
Διάλυμα 4g 2H-πυραν-3(6H)-όνης σε 100ml CH_2Cl_2 , σε σφαιρική εφοδιασμένη με επίθεμα CaCl_2 , ψύχεται σε θερμοκρασία 5-10° C και σε αυτό προστίθενται πρώτα 4,0ml CH_3NCO * και μετά σε δόσεις περίπου 1,3ml Et_3N (μέχρι pH=8,5**), οπότε παρατηρείται αλλαγή του χρώματος προς το κόκκινο και αύξηση της θερμοκρασίας. Το διάλυμα αφήνεται να πάρει θερμοκρασία περιβάλλοντος και το τέλος της αντίδρασης διαπιστώνεται με TLC (περίπου 3 ώρες). Ακολουθεί έκπλυση με κορ. δ. NH_4Cl μέχρι pH=6, εξαλάττωση με κορ. δ. NaCl , ξήρανση με MgSO_4 και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό (σε θερμ. < 20° C) οπότε το προϊόν στερεοποιείται. Ο καρβαμιδικός εστέρας ανακρυσταλλώνεται από Et_2O .

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Το CH_3NCO είναι ισχυρό δακρυγόνο.

** Σε πιο αλκαλικό pH διευκολύνεται ο σχηματισμός παραπροϊόντων.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



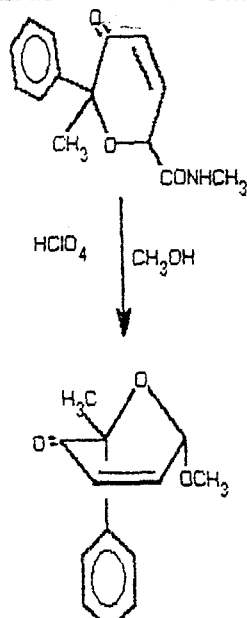
| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|--------|------------------------|---------------------------------|------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| C ₆ H ₅ - | 7,48 | s | | NH | 3330, 1545 | | |
| H ₅ | 6,87 | dd | J _{5,4} =10,0 | C=C-H | 3070 | | |
| H ₄ | 6,27 | dd | J _{4,6} =1,4 | CH ₃ - | 2940, 2900 | | |
| H ₆ | 6,45 | t | J _{5,6} =1,6 | O-CO-N | 1710 | | |
| -CONH- | 5,39 | q | J=5,0 | =C-C=O | 1690 | | |
| -NHCH ₃ - | 2,87 | d | J=5,0 | C=C | 1640 | | |
| CH ₃ - | 1,70 | s | | C=C | 1595, 1495 | | |
| | | | | C-O | 1150, 1035 | | |
| | | | | C ₆ H ₅ - | 765, 700 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-φαινυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|----------|--|------------------|---|
| No. Ε. | 78 |  | T.L.C. | AcOEt 1 Hex. 2 |
| M.B. | 218,24 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| Σ.Τ. | λάδι | | R _F . | 0,44 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | |
| Χρώμα | υπόλευκο | | Απόδοση | 78 % |

M.T. C₁₃H₁₄O₃

ΜΕΘΟΔΟΣ :

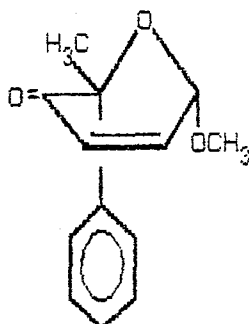
2g καρβαμιδικού εστέρα προστίθενται σε 40ml άνυδρης CH₃OH και δίνουν ένα αιώρημα. Σε αυτό προστίθενται σταγόδην 0,8ml HClO₄ 70% και μετά από 20min το αιώρημα διαυγάζεται και πιστοποιείται με TLC το τέλος της αντίδρασης. Η CH₃OH απομακρύνεται με συμπύκνωση και το υπόλειμα εκκυλίζεται με Et₂O, πλένεται με κορ. δ. NaHCO₃, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄, συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό και παραλαμβάνεται έτσι ένα κίτρινο λάδι που με χρωματογραφία στήλης* αποδίδει τα ισομερή 78 και 79**.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Διαλύτης εκλούσεως Et₂O/Hex. 1:2.

** Τα ισομερή διατηρούνται επί μακρόν, με 1 στ. Et₃N, υπό ψύξη.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|--------|------------------------|---------------------------------|--|-----------|------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| C ₆ H ₅ - | 7,20 | m | | C≡C-H | | | 3060 |
| H ₅ | 6,68 | dd | J _{5,4} =10,0 | CH ₃ - | | | 2940, 2870 |
| H ₄ | 6,00 | dd | J _{4,6} =1,1 | =C-C=O | | | 1690 |
| H ₆ | 5,15 | dd | J _{5,6} =2,8 | C=C | | | 1640 |
| CH ₃ O- | 3,30 | s | | C≡C | | | 1600, 1500 |
| CH ₃ - | 1,70 | s | | C-O | | | 1100, 1030 |
| | | | | C ₆ H ₅ - | | | 755, 965 |

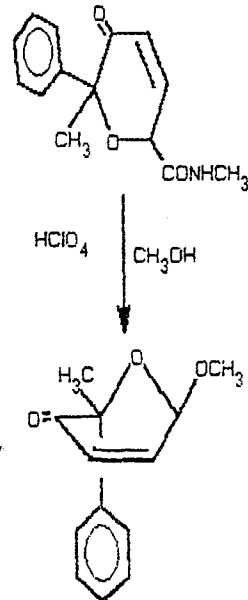
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

6-μεθοξυ-2-μεθυλ-2-φαινυλ-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|----------|
| Νο. Ε. | 79 |
| Μ.Β. | 218,24 |
| Σ.Τ. | Λάδι |
| Δ.Κρ. | |
| Χρώμα | υπόλευκο |



| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | AcOEt 1 Hex. 2 |
| Εμφ | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| R _F . | 0,50 |
| [α] _D | |
| Απόδοση | 9 % |

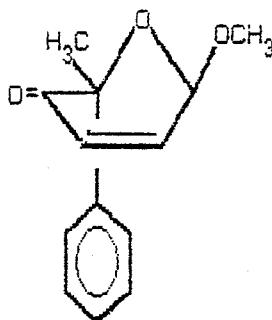
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Μ.Τ. C₁₅H₁₄O₃

Ιδία με του ισομερούς 78. Είναι το δευτερεύον προϊόν της αντίδρασης.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



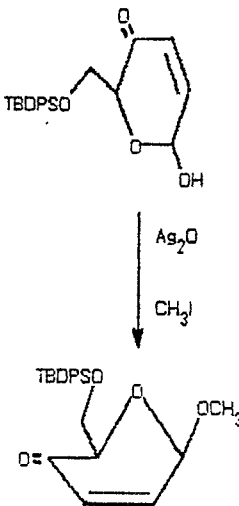
| $^1\text{H NMR}$ | | 60 MHz | | CDCl_3 | <u>IR</u> | |
|-------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | |
| C_6H_5- | 7,20 m | | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3060 | | |
| H_5 | 6,55 dd | $J_{5,4}=10,0$ | CH_2 | 2990, 2940, 2815 | | |
| H_4 | 5,97 dd | $J_{4,6}=1,6$ | $=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ | 1690 | | |
| H_6 | 5,10 dd | $J_{5,6}=1,4$ | $\text{C}=\text{C}$ | 1640 | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,31 s | | $\text{C}=\text{C}$ | 1600, 1490 | | |
| CH_3- | 1,70 s | | $\text{C}-\text{O}$ | 1100, 1040 | | |
| | | | C_6H_5- | 755, 690 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

D-6-μεθοξυ-2-O-[(τριτ. βουτυλ-διφαινυλ)-σιλυλ]-
-οξυμεθυλενο-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|--------|---|------------------|---|
| No. E. | 80 |  | T.L.C. | Et ₂ O 2 Hex. 5 |
| M.B. | 396,55 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ μούρο |
| Σ.Τ. | Λάδι | | R _f . | 0,27 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | 22,0 (MeOH) |
| Χρώμα | άχρωμο | | Απόδοση | 61 % |
| | | | | |

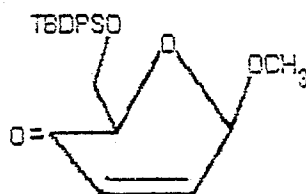
M.T. C₂₃H₂₆O₄Si

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 80ml ακετόνης διαλύονται 3,82g αρχικής ύλης, 3,25g As₂O₃ και 3,25ml CH₃I. Το διάλυμα αναδεύεται σε σκοτεινό περιβάλλον για 24 ώρες, οπότε με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης, κατόπιν διηθείται από celite, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα περιέχει τα ισομερή 80 και 81 τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη εκλούσεως Et₂O/Hex. 1:3.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 500MHz | CDC13 | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|------------------------|---|------------------------------|--|
| H * | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| C ₆ H ₅ - | 7,68-7,28 m | | C≡C-H | 3070, 3050 | |
| H ₅ | 6,83 dd | J _{5,4} =10,3 | CH ₃ -, CH ₂ -, CH- | 2960, 2940, 2865 | |
| H ₄ | 6,07 dd | J _{4,5} =1,1 | =C=O | 1700 | |
| H ₆ | 5,20 m | J _{5,6} =1,8 | C=C | 1630 | |
| H ₂ | 4,23 t | J=3,7 | C≡C | 1590, 1490 | |
| -CH ₂ - | 4,03 d | J=3,7 | t-Bu- | 1470, 1430, 1390, 1260 | |
| CH ₃ O- | 3,53 s | | C-O, Si-O | 1130, 1115, 1050 | |
| t-Bu- | 0,98 s | | C ₆ H ₅ - | 740, 700 | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

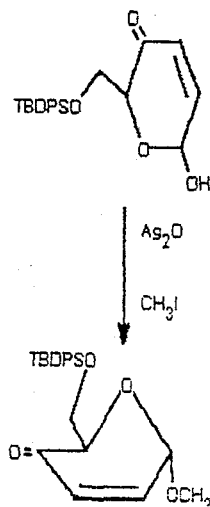
* Από το φάσμα ¹H NMR προκύπτει ότι στο ισομερές B0 η μεθοξύ ομάδα είναι σε ψευδοϊσημερινή θέση.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

D-6-μεθοξυ-2-O-[(τριτ. βουτύλ-διφαινυλ)-σιλυλ]-
-οξωμεθυλενο-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|--------|
| Νο. Ε. | 81 |
| Μ.Β. | 396,55 |
| Σ.Τ. | Λάδι |
| Δ.Κρ. | |
| Χρώμα | άχρωμο |



| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | Et ₂ O 2 Hex. 5 |
| Εμφ. | H ₂ SO ₄ μαύρο |
| R _F . | 0,32 |
| [α] _D | -3,8 (MeOH) |
| Απόδοση | 22 % |

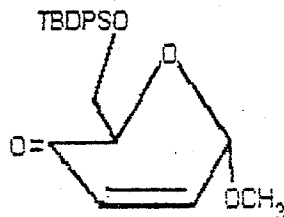
Μ.Τ. C₂₃H₂₆O₄Si

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ίδια με του ισομερούς 80. Είναι το δευτερεύον προϊόν της αντί-
δρασης.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 500MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---|---------------------|--------|------------------------|------------------------------|-----------|--|
| H | * | χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| C ₆ H ₅ - | | 7,66-7,26 | m | | 3055 | | |
| H ₅ | | 6,80 | dd | J _{5,4} =10,2 | 2970, 2945, 2865 | | |
| H ₄ | | 6,08 | d | J _{4,6} 0 | 1700 | | |
| H ₆ | | 5,15 | d | J _{5,6} =3,4 | 1635 | | |
| H ₂ | | 4,42 | t | J=3,8 | 1600, 1490 | | |
| -CH ₂ - | | 4,02 | d | J=3,8 | 1470, 1435, 1395, 1260 | | |
| CH ₃ O- | | 3,46 | s | | 1110, 1040 | | |
| t-Bu- | | 0,98 | s | | 720, 685 | | |

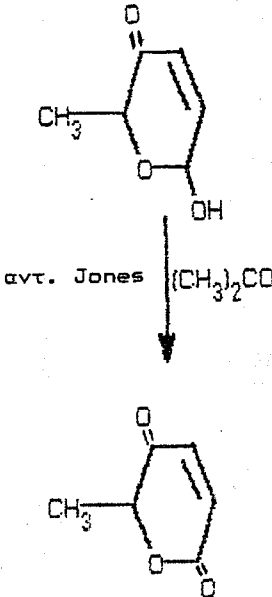
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Από το φάσμα ¹H NMR προκύπτει ότι στο ισομερές B1 η μεθοξύ ομάδα είναι σε ψευδοαξονική θέση.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

γ-οξο-δ-μεθυλ-δ-κρωτονολακτόνη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------|--|---|---|
| No. E. | 82 |  | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 126,11 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ κίτρινο |
| Σ.Τ. | λάδι | | R _F . | 0,38 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 90 % |
| | | | M.T. C ₆ H ₆ O ₃ | |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

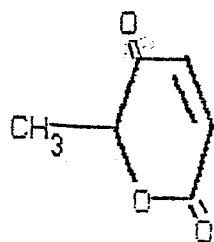
3,5g αρχικής ουσίας διαλύονται σε 80ml ακετόνης. Διατηρώντας τη θερμοκρασία στους 7-10^o C προστίθενται σταγόδην και υπό ανάδευση 8ml αντιδραστήριου Jones*. Η ανάδευση συνεχίζεται για 30min οπότε διαπιστώνεται με TLC το τέλος της αντίδρασης. Το διάλυμα φύκεται για αρκετή ώρα, έτσι διαχωρίζονται δύο φάσεις μία ανόργανη στερεή (πράσινη) και το οργανικό διάλυμα (κίτρινο). Η οργανική στιβάδα διαχωρίζεται με απόχυση, συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό μέχρι μικρού όγκου, εκχυλίζεται με AcOEt, ξηραίνεται με MgSO₄ και το προϊόν* παραλαμβάνεται μετά από συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό ως υποκίτρινο λάδι.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Παρασκευάζεται με διάλυση 26,7g CrO₃ σε 23ml H₂SO₄ και αραίωση με H₂O μέχρι τα 100ml.

** Το προϊόν στερεοποιείται στην κατάψυξη και υγροποιείται ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|--------------------------|---------------------|------------------------|-------|------------------------------|-----------|------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| H ₃ | 7,02 d | J _{3,4} =10,1 | C=C-H | 3075 | | |
| H ₄ | 6,85 d | | | | O-C=O | 1730 |
| H ₆ | 5,17 q | J=7,0 | C=O | 1690 | | |
| CH ₃ - | 1,65 d | | C=C | 1620 | | |
| | | | C-O | 1105 | | |

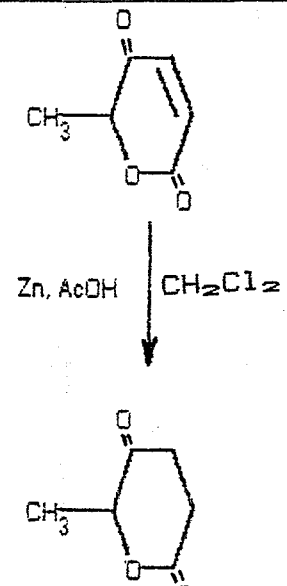
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|---|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 57,14 | 4,80 | | 38,06 | |
| | ΠΕΙΡ. | 57,27 | 4,96 | | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

γ-οξο-δ-μεθυλ-δ-βαλερολακτόνη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---------------------------|--|------------------|---|
| No. Ε. | 83 |  | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 128,12 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφεκίτρ. |
| Σ.Τ. | 45-46,5 | | R _F . | 0,30 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 91 % |

M.T. C₆H₁₀O₃

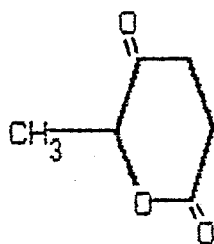
ΜΕΘΟΔΟΣ :

2g λακτόνης διαλύονται σε 35ml CH₂Cl₂ και 35ml AcOH. Το διάλυμα ψύχεται στους -5° C και προστίθενται υπό ανάδευση 5,6g σκόνης Zn. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να φθάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και η ανάδευση συνεχίζεται για 3 περίπου ώρες. Ακολουθεί διήθηση από celite, συμπύκνωση* του διαλύτη μέχρι μικρού όγκου, εκχύλιση με CH₂Cl₂, εξουδετέρωση με κορ. δ. NaHCO₃ ξήρανση με MgSO₄ και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό. Το προϊόν κρυσταλλώνει υπό ψύξη από Et₂O/Hex..

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Η συμπύκνωση διευκολύνεται δια προσθήκης βενζολίου.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|--------|-------|------------------------------|------------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| H ₆ | 4,82 | q | J=7,0 | CH ₃ - | 2940, 2855 | |
| H ₃ , H ₄ | 2,85 | m | | O-C=O | 1750 | |
| CH ₃ - | 1,54 | d | J=7,0 | C=O | 1730 | |
| | | | | C-O | 1085 | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|---|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 56,24 | 6,29 | | 37,46 | |
| | ΠΕΙΡ. | 56,41 | 6,08 | | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(γλυκυλομεθυλεστερας) -αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-¹C₄-ιδο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---------|--|--|---|
| No. Ε. | 93 | | T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| M.B. | 309,35 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| Σ.Τ. | 92-94 | | R _F . | 0,12 |
| Δ.Κρ. | Ακετόνη | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 55 % |
| | | | M.T. C ₁₆ H ₂₃ NO ₅ | |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

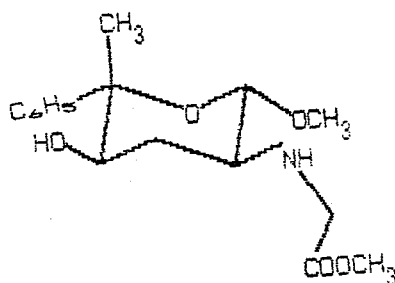
Σε 40ml άνυδρης CH₃OH διαλύονται 3,14g HCl·H-Gly-OCH₃ και 2,53g (3,46ml) Et₃N και ρυθμίζεται το pH του διαλύματος στο 8,5 δια προσθήκης σταγόνων Et₃N*. Ακολουθεί σταδιακή προσθήκη 1,09g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 10ml άνυδρης CH₃OH. Μετά 10min πιστοποιείται με TLC το πέρας της προσθήκης Michael. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εναλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης και ο σχηματισμός δύο ισομερών προϊόντων (93 και 94) τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη εκλούσεως AcOEt/Hex./MeOH 3,5:1,5:0,2.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Προσφάτως απεσταγμένης.

** Το ενδιάμεσο προϊόν προσθήκης εμφανίζεται στο TLC (H₂SO₄), με αρκετά πιο μικρό R_F και με μαύρο χρώμα.

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| <u>¹H NMR</u> | | 360 MHz | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|---------|-------------------------|---------------------------------|------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| C ₆ H ₅ - | 7,60-7,25 | m | . | NH | 3320 |
| H ₁ | 4,51 | d | J _{1,2} =7,7 | OH | 3200 |
| CH ₃ OCO- | 3,73 | s | | C=C-H | 3060 |
| H ₄ | 3,66 | dd | J _{4,3a} =11,3 | CH ₃ - | 2960, 2940, 2840 |
| -CH ₂ - | 3,50 | dd | J _{gem} =17,5 | -COO- | 1740 |
| CH ₃ O- | 3,46 | s | | C=O | 1720 |
| H ₂ | 2,67 | ddd | J _{2,3a} =11,9 | C=C | 1600, 1490 |
| HO- | 2,10 | br. | J _{2,3a} =4,8 | C-O | 1200, 1100, 1020 |
| -NH- | 2,10 | br. | | C ₆ H ₅ - | 760, 700 |
| H _{3eq} | 2,10 | ddd | J _{4,3a} =4,6 | | |
| H _{3ax} | 1,64 | ddd | J _{gem} =12,7 | | |
| CH ₃ - | 1,59 | s | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 62,12 | 7,49 | 4,53 | 25,86 | |
| | ΠΕΙΡ. | 61,88 | 7,66 | 4,65 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(γλυκυλομεθυλεστερας) -αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-¹C₄-γλυκο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|----------------|--|------------------|---|
| No. Ε. | 94 | | T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| M.B. | 309,35 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινο |
| Σ.Τ. | 94-96 | | R _f . | 0,25 |
| Δ.Κρ. | AcOEt, Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 16 % |

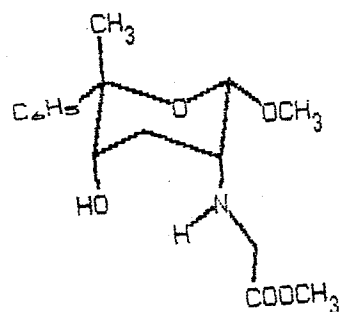
M.T. C₁₆H₂₃NO₅

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδία με του προϊόντος 93.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



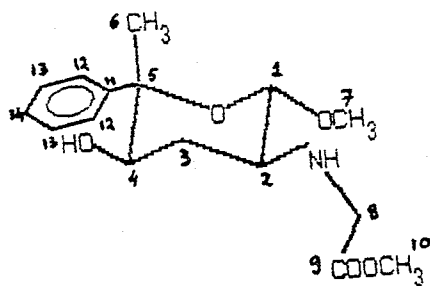
| ¹ H NMR | | 360 MHz | CDCl ₃ | IR | |
|---------------------------------|---------------------|---------|-------------------------|---------------------------------|------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| C ₆ H ₅ - | 7,50-7,20 | m | | NH | 3340 |
| H ₁ | 4,91 | d | J _{1,2} =2,1 | OH | 3220 |
| H ₄ | 3,94 | dd | J _{4,3a.} =2,9 | C≡C-H | 3050 |
| CH ₃ OCO- | 3,71 | s | | CH ₃ - | 2950, 2910, 2850 |
| CH ₃ O- | 3,65 | s | | -COO- | 1745 |
| -CH ₂ - | 3,48 | dd | J _{gem.} =17,3 | C=O | 1725 |
| H ₂ | 3,00 | m | * | C≡C | 1600, 1495 |
| H _{3eq.} | 2,82 | ddd | J _{4,3a.} =2,9 | C-O | 1220, 1100, 1040 |
| H _{3ax.} | 1,97 | ddd | J _{gem.} =15,0 | C ₆ H ₅ - | 760, 700 |
| CH ₃ - | 1,52 | s | | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | | C | H | N | O | S |
|---------|--|-------|-------|------|------|-------|
| | | ΘΕΩΡ. | 62,12 | 7,49 | 4,53 | 25,86 |
| ΠΕΙΡ. | | 61,93 | 7,59 | 4,70 | | |

Π Α Ρ Α Τ Η Ρ Η Σ Ε Ι Σ :

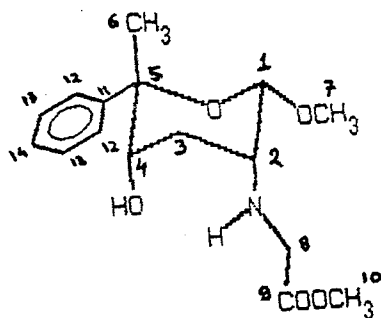
- * Μεταξύ των H₂ και H₄ παρατηρείται σύζευξη (long range coupling) J_{2,4.}=0,7 Hz η οποία επιβεβαιώνει την διισομερινή διευσθέτηση τους.
- ** Στο φάσμα ¹H NMR των ισομερών της μορφής αυτής δεν φαίνονται οι απορροφήσεις της υδροξυλομάδος και της αμινομάδος.

ΦΑΣΜΑΤΑ ^{13}C NMR ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ 93 ΚΑΙ 94



93

| ^{13}C NMR 90 MHz CDCl_3 | | | | | | | |
|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|
| C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) |
| C ₉ | 173,0 | C ₁₄ | 125,3 | C ₂ | 57,4 | C ₃ | 33,3 |
| C ₁₁ | 145,6 | C ₁ | 101,7 | C ₇ | 56,2 | C ₆ | 16,1 |
| C ₁₂ | 128,1 | C ₅ | 78,7 | C ₁₀ | 51,8 | | |
| C ₁₃ | 127,2 | C ₄ | 72,7 | C ₈ | 48,6 | | |



94

| ^{13}C NMR 90 MHz CDCl_3 | | | | | | | |
|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|
| C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) |
| C ₉ | 172,0 | C ₁₄ | 124,6 | C ₇ | 56,1 | C ₃ | 27,4 |
| C ₁₁ | 145,9 | C ₁ | 97,1 | C ₂ | 53,7 | C ₆ | 24,2 |
| C ₁₂ | 127,9 | C ₅ | 81,1 | C ₁₀ | 51,8 | | |
| C ₁₃ | 126,3 | C ₄ | 69,9 | C ₈ | 47,4 | | |



ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(γλυκυλομεθυλεστερας) -αμινο]-5-(π-βενzenσουλφονυλ-
-φαινυλ)-2,3,6-τριδραξυ-α-DL-¹C₄-γλυκο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

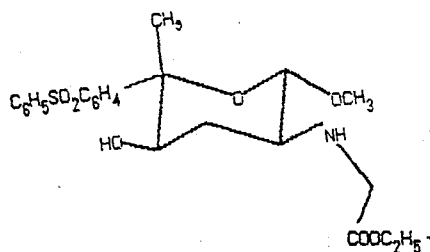
| | | | | |
|--------|---------------|---|------------------|---|
| No. Ε. | 95 | <p align="right">M.T. C₂₃H₂₉NO₇S</p> | T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| M.B. | 463,53 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| Σ.Τ. | 127-129 | | R _F . | 0,44 |
| Δ.Κρ. | AcOEt Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 81 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 40ml άνυδρης CH₃OH διαλύονται 2,34g HCl·H-Gly-OC₂H₅ και 1,69g (2,32ml) Et₃N και ρυθμίζεται το pH του διαλύματος στο 8,5 δια προσθήκης σταγόνων Et₃N. Ακολουθεί σταδιακή προσθήκη 1,20g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 10ml άνυδρης CH₃OH. Μετά 10min πιστοποιείται με TLC το πέρας της προσθήκης Michael. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εναλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος το προϊόν καθορίζεται από μικρή στήλη χρωματογραφίας και κρυσταλώνει από AcOEt/Hex. υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ | | 250 MHz | | CDCl_3 | | IR | |
|---------------------------|------------------------------|---------|------------------|-------------------------------|------------|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| C_6H_5- | 7,91-7,40 m | | OH | 3380 | | | |
| $-\text{C}_6\text{H}_4-$ | | | NH | 3310 | | | |
| H_1 | 4,48 | d | $J_{1,2}=7,7$ | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3060 | | |
| $-\text{OCH}_2-$ | 4,12 | q | $J=7,3$ | $-\text{COO}-$ | 1760 | | |
| H_4 | 3,59 | dd | $J_{4,3a.}=11,7$ | $\text{C}=\text{C}$ | 1590 | | |
| $-\text{CH}_2-$ | 3,43 | dd | $J_{gem.}=26,5$ | $-\text{SO}_2-$ | 1310, 1150 | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,39 | s | | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | 1250, 1035 | | |
| H_2 | 2,58 | m * | $J_{2,3a.}=12,8$ | $\text{C}-\text{O}$ | 1100 | | |
| HO, NH | 2,22 | br. | $J_{2,3a.}=4,9$ | $-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 840 | | |
| $\text{H}_{3eq.}$ | 2,04 | dt | $J_{4,3a.}=4,4$ | C_6H_5- | 745, 705 | | |
| $\text{H}_{3ax.}$ | 1,62 | dd | $J_{gem.}=12,7$ | | | | |
| CH_3- | 1,48 | s | | | | | |
| CH_3-CH_2 | 1,21 | t | $J=7,3$ | | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|------|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 59,59 | 6,31 | 3,02 | 24,16 | 6,92 |
| | ΠΕΙΡ. | 59,72 | 6,37 | 2,91 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

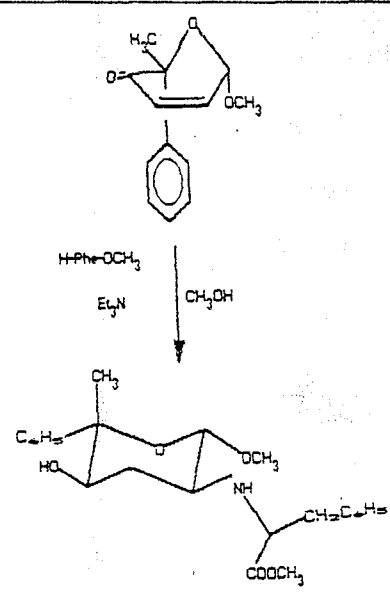
* Η απορρόφηση του H_2 μετά από αποσύζευξη δι' ακτινοβολήσεως του H_1 γίνεται dd με τις συζεύξεις που παρατίθενται στον πίνακα.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(φαινυλαλανυλμεθυλεστερας) -αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-¹C₄-ιδο-εξοπυρανοζ(της).

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|---------------|
| No. Ε. | 96 |
| M.B. | 399,47 |
| Σ.Τ. | 95-96 |
| Δ.Κρ. | AcOEt Hex. |
| Χρώμα | Λευκό |



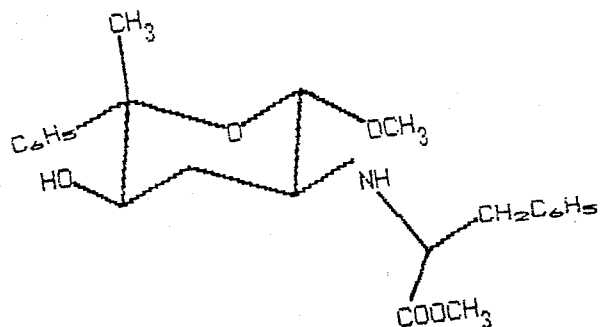
| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| Εμφ. | H ₂ SO ₄ πρόσινη |
| R _F . | 0,52 |
| [α] _D | 104,0 (MeOH) |
| Απόδοση | 40 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 40ml άνυδρης CH₃OH διαλύονται 3,77g HCl-H-Phe-OCH₃ και 1,77g (2,42ml) Et₃N και ρυερίζεται το pH του διαλύματος στα 8,5 δια προσθήκης σταγόνων Et₃N*. Ακολουθεί σταδιακή προσθήκη 1,09g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 10ml άνυδρης CH₃OH. Μετά 10min πιστοποιείται με TLC το πέρας της προσθήκης Michael. Το μίγμα της αντίδρασης ψύκεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εν' αλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης και ο σχηματισμός τριών "ζευγών" διαστερεοϊσομερών προϊόντων. Με χρωματογραφία στήλης (AcOEt/Hex. 5:1) επιτυγχάνεται εύκολα ο διαχωρισμός των δύο σημαντικότερων ισομερών. Τα άλλα ισομερή δεν διαχωρίζονται εύκολα και δεν κρίναμε σκόπιμο να επιμείνουμε στην απομόνωσή τους.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 400 MHz | | CDCl ₃ | | IR | |
|---------------------------------|---------------------|---------|--|---------------------------------|------------|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| C ₆ H ₅ - | 7,34-7,21 | m | | OH | 3420 | | |
| H ₁ | 4,41 | d | J _{1,2} =7,6 | -NH- | 3325 | | |
| H ₄ | 3,94 | dd | J _{4,3a} =7,6 | C≡C-H | 3060 | | |
| -CH- | 3,67 | m | | -COO- | 1735 | | |
| -COOCH ₃ | 3,66 | s | | C≡C | 1600, 1495 | | |
| CH ₃ O- | 3,36 | s | | C≡C-O | 1265, 1040 | | |
| PhCH ₂ - | 2,92 | dq | | C-O | 1110 | | |
| H ₂ | 2,62 | ddd | J _{2,3a} =11,2 | C ₆ H ₅ - | 755, 695 | | |
| H _{3eq.} | 2,05 | ddd | J _{2,3e} =4,6 J _{4,3e} =4,6 | | | | |
| OH, NH | 1,86 | br. | | | | | |
| H _{3ax.} | 1,65 | dd | J _{3eq.} =12,8 | | | | |
| CH ₃ - | 1,55 | s | | | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 69,15 | 7,32 | 3,51 | 20,02 | |
| | ΠΕΙΡ. | 68,98 | 7,38 | 3,61 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(φαινυλαλανυλμεθυλεστερας) -αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-¹C₄-γλυκο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---------------|--|------------------|---|
| Νο. Ε. | 97 | | T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| M.B. | 399,47 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πρόσινη |
| Σ.Τ. | 103,5-105 | | R _f . | 0,47 |
| Δ.Κρ. | AcOEt Hex. | | [α] _D | -119,0 (MeOH) |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 10 % |

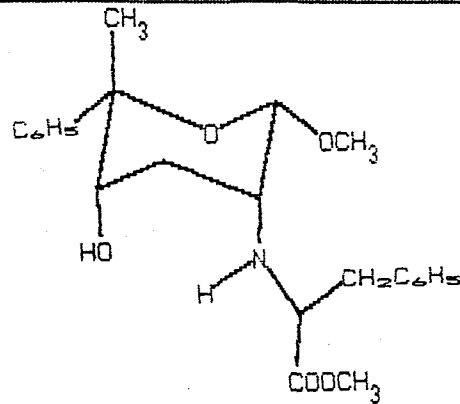
ΜΕΘΟΔΟΣ :

M.T. C₂₂H₂₇NO₅

Ιδία με του ισομερούς 96. Είναι το δευτερεύον προϊόν της αντί-
δρασης.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ

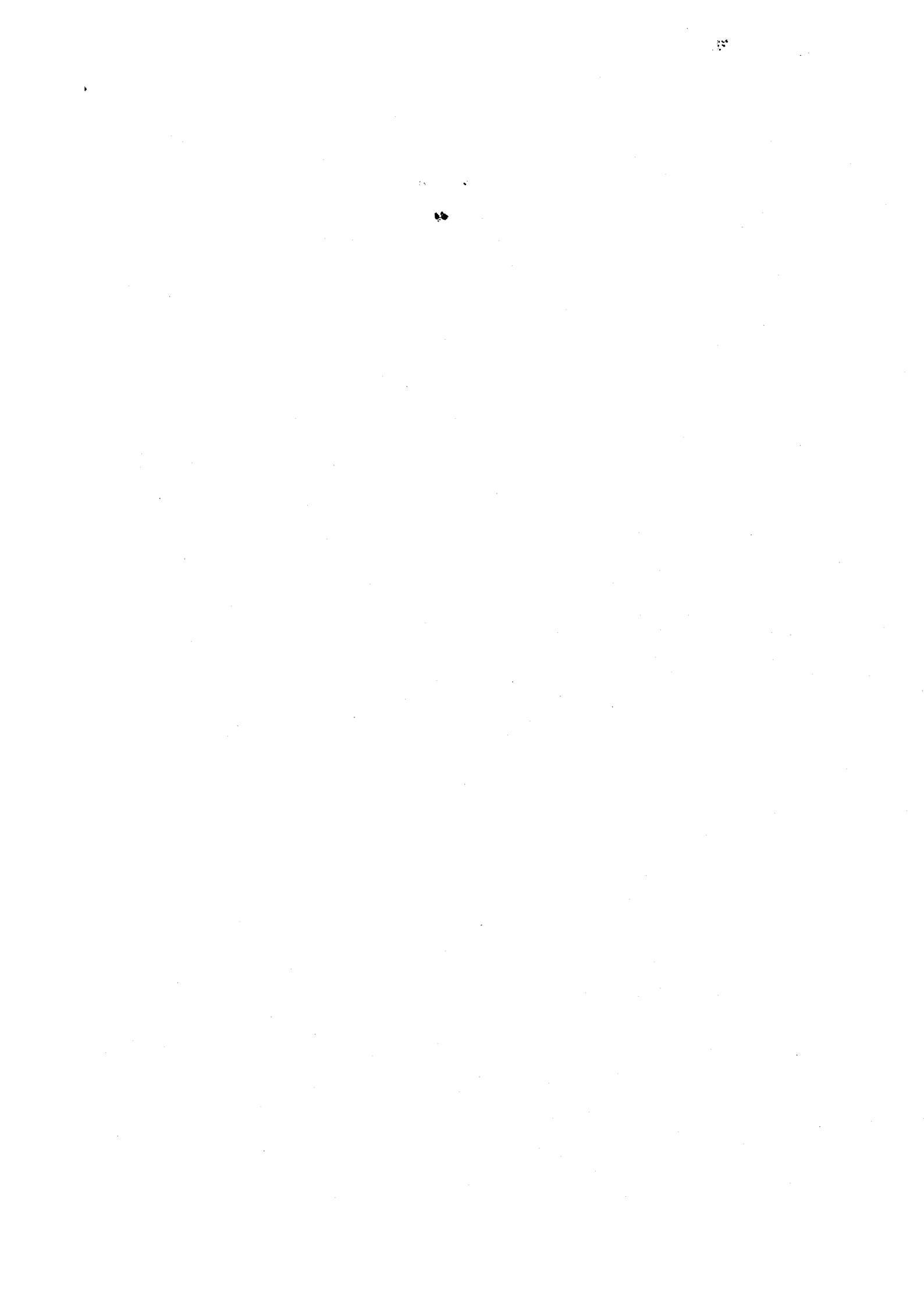


| $^1\text{H NMR}$ | | 400 MHz | | CDCl_3 | | <u>IR</u> | |
|-------------------------|------------------------------|---------|-----------------|-------------------------------|--|-----------|------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| C_6H_5- | 7,44-7,16 | m | | OH | | | 3380 |
| H_1 | 4,84 | d | $J_{1,2}=2,0$ | NH | | | 3320 |
| H_4 | 3,91 | t | $J_{4,3a.}=2,9$ | $\text{C}=\text{C}$ | | | 3040 |
| -CH- | 3,75 | t | $J=13,1$ | -COO- | | | 1745 |
| -COOCH ₃ | 3,58 | s | | $\text{C}=\text{C}$ | | | 1600, 1510 |
| CH ₃ O- | 3,54 | s | | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | | | 1250, 1035 |
| H_2 | 3,07 | m | * | C-O | | | 1100 |
| PhCH_2- | 2,97 | d | $J=13,1$ | C_6H_5- | | | 750, 695 |
| $\text{H}_{3eq.}$ | 2,21 | dt | $J_{4,3a.}=2,9$ | | | | |
| $\text{H}_{3ax.}$ | 2,02 | dt | $J_{gem.}=15,0$ | | | | |
| CH ₃ - | 1,50 | s | | | | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| | | ΠΕΙΡ. | 69,15 | 7,32 | 3,51 | 20,02 |
| | | 69,08 | 7,38 | 3,48 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

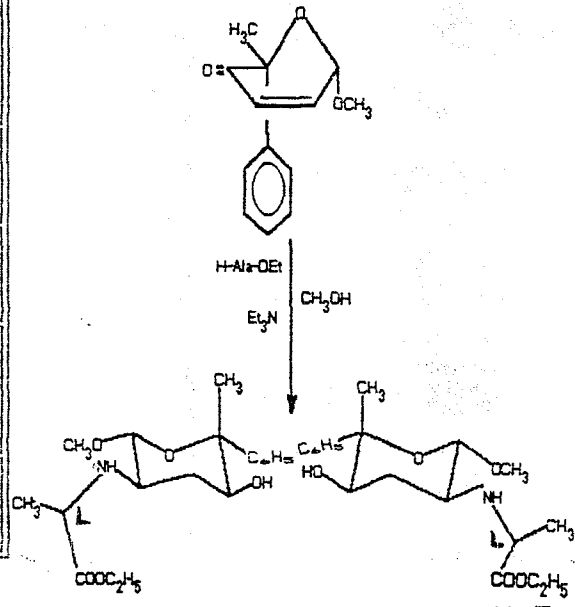
* Μεταξύ των H_2 και H_4 παρατηρείται σύζευξη (long range coupling) $J_{2,4}=0,6$ Hz η οποία επιβεβαιώνει την διόσημερινή διευσθέτηση αυτών.



ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(αλανυλμεθυλεστερας) -αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-¹C₄-ιδο-εξοπυρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

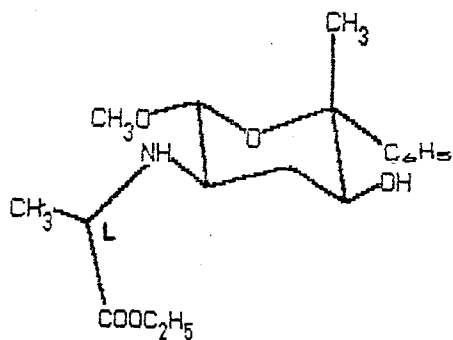
| | | | | |
|--------|--------------|--|------------------|--|
| No. E. | 98 α 98 β |  <p style="text-align: center;">M.T. C₁₆H₂₇NO₅</p> | T.L.C. | AcOEt 4 Hex. 1 |
| M.B. | 337,41 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινες |
| Σ.Τ. | Λάδι α | | R _F . | 0,29 0,23 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | -121,0 42,8 (MeOH) |
| Χρώμα | Υπόλευκο | | Απόδοση | 31 % 30 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

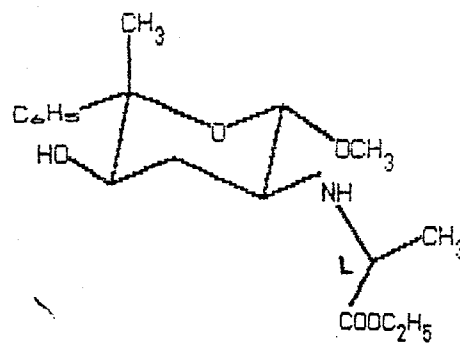
Σε 40ml άνυδρης CH₃OH διαλύονται 3,07g HCl-H-Ala-OC₂H₅ και 2,02g (2,77ml) Et₃N και ρυθμίζεται το pH του διαλύματος στο 8,5 δια προσθήκης σταγόνων Et₃N*. Ακολουθεί σταδιακή προσθήκη 1,09g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 10ml άνυδρης CH₃OH. Μετά 10min πιστοποιείται με TLC το πέρας της προσθήκης Michael. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εναλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης και ο σχηματισμός τεσσάρων διαστερεοϊσομερών προϊόντων. Τα 99 α, 99 β έχουν σχεδόν ταυτόσημα φασματοσκοπικά δεδομένα και αποτελούν το δευτερεύον "ζεύγος" προϊόντων, ενώ τα 98-α και 98-β αποτελούν το κύριο ζεύγος προϊόντων. Τα παραπάνω ισομερή διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη AcOEt/Et₂O/Hex. 4:3:2.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



98 α Προϊόν με $R_f = 0,29$



98 β Προϊόν με $R_f = 0,23$

| $^1\text{H NMR}$ 250 MHz CDCl_3 | | | $^1\text{H NMR}$ 250 MHz CDCl_3 | | |
|--|------------------------------|-----------------|--|------------------------------|-----------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) |
| C_6H_5- | 7,50-7,14 m | | C_6H_5- | 7,52-7,19 m | |
| H_1 | 4,47 d | $J_{1,2}=7,5$ | H_1 | 4,51 d | $J_{1,2}=7,6$ |
| $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 4,11 q | $J=7,2$ | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 4,13 q | $J=7,2$ |
| H_4 | 3,61 dd | $J_{4,3a}=10,7$ | H_4 | 4,10 dd | $J_{4,3a}=9,8$ |
| $-\text{CH}-$ | 3,42 q | $J=7,0$ | $-\text{CH}-$ | 3,63 s | $J=7,1$ |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,34 s | | $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,40 q | |
| H_2 | 2,61 ddd | | H_2 | 2,58 ddd | |
| OH, NH | 2,29 br. | | OH, NH | 2,11 br. | |
| $\text{H}_{3eq.}$ | 2,16 dt | $J_{4,3e}=4,3$ | $\text{H}_{3eq.}$ | 2,01 ddd | $J_{4,3e.}=4,0$ |
| $\text{H}_{3ax.}$ | 1,92 dd | $J_{gem.}=12,5$ | $\text{H}_{3ax.}$ | 1,62 dd | $J_{gem.}=11,9$ |
| CH_3- | 1,43 s | | CH_3- | 1,50 s | |
| $\text{CH}_3\text{CH}-$ | 1,21 d | $J=7,0$ | $\text{CH}_3\text{CH}-$ | 1,20 d | $J=7,1$ |
| CH_3CH_2- | 1,13 t | $J=7,2$ | CH_3CH_2- | 1,18 t | $J=7,2$ |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Τα φάσματα IR των προϊόντων 98 α και 98 β είναι σχεδόν ταυτόσημα και γι' αυτό παραθέτουμε ένα εκ των δύο. Η ανάλυση αντιστοιχεί στο προϊόν 98 β.

| <u>IR</u> | |
|---|-------------------------------|
| ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| OH, NH | 3410 |
| C C-H | 3040 |
| CH ₃ -, CH ₂ -, CH- | 2960, 2925, 2860 |
| -COO- | 1730 |
| C C | 1600, 1490 |
| C C-O | 1275, 1030 |
| C-O | 1120 |
| C ₆ H ₅ - | 760, 695 |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| | | 64,07 | 8,07 | 4,15 | 23,71 | |
| | ΠΕΙΡ. | 64,21 | 7,99 | 4,01 | | |

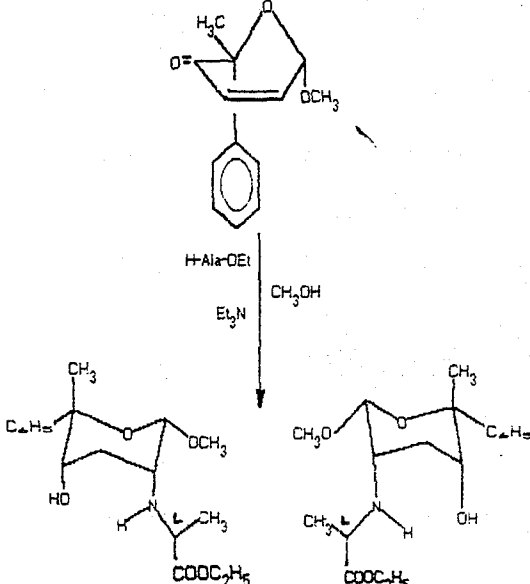
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :



ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(αλανυλμεθυλεστέρα)ς]-αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεδοξυ-α-D, L-1C₄-γλυκο-εξοπιρανοζίτες.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|--------------|--|------------------|--|
| No. E. | 99 α 99 β |  | T.L.C. | AcOEt 4 Et ₂ O 3 Hex. 2 |
| M.B. | 337,41 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πρόσινες |
| Σ.Τ. | Λάδι α | | R _F . | 0,53 0,43 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | 89,8 -54,5 (MeOH) |
| Χρώμα | Υπόλευκο | | Απόδοση | 9 % 10 % |

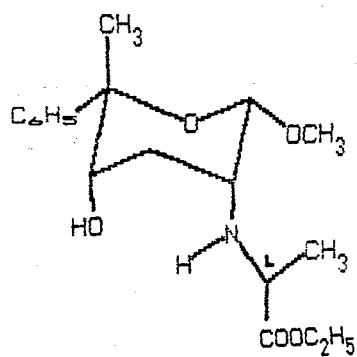
M.T. C₁₆H₂₇NO₅

ΜΕΘΟΔΟΣ :

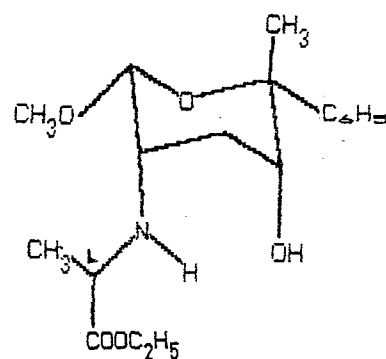
Ιδια με των προϊόντων 98 α και 98 β. Είναι τα δευτερεύοντα
προϊόντα της αντίδρασης.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



99 α Προϊόν με $R_f = 0,53$



99 β Προϊόν με $R_f = 0,43$

| $^1\text{H NMR}$ 250 MHz CDCl_3 | | | $^1\text{H NMR}$ 250 MHz CDCl_3 | | |
|--|----------------------------|-----------------|--|----------------------------|-----------------|
| H | Χημ. Μ. (δ)/Μορφή | J (Hz) | H | Χημ. Μ. (δ)/Μορφή | J (Hz) |
| C_6H_5- | 7,45-7,20 m | | C_6H_5- | 7,49-7,21 m | |
| H_1 | 4,81 d | $J_{1,2}=2,1$ | H_1 | 4,86 d | $J_{1,2}=1,9$ |
| $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 4,04 q | $J=7,1$ | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 4,18 q | $J=7,2$ |
| $\text{HO}-$ | 3,88 br. | | $\text{HO}-$ | 3,61 br. | |
| H_4 | 3,88 t | $J_{4,3a.}=2,9$ | H_4 | 3,95 t | $J_{4,3a.}=2,6$ |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,52 s | | $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,63 s | |
| $-\text{CH}-$ | 3,48 q | $J=7,3$ | $-\text{CH}-$ | 3,48 q | $J=7,0$ |
| H_2 | 2,99 m | * | H_2 | 2,90 m | * |
| $\text{H}_{3eq.}$ | 2,16 dt | $J_{4,3a.}=2,9$ | $\text{H}_{3eq.}$ | 2,39 dt | $J_{4,3a.}=2,6$ |
| $\text{H}_{3ax.}$ | 1,92 dt | $J_{gem.}=15,0$ | $\text{H}_{3ax.}$ | 1,94 dt | $J_{gem.}=15,1$ |
| CH_3- | 1,43 s | | CH_3- | 1,49 s | |
| $\text{CH}_2\text{CH}-$ | 1,21 d | $J=7,3$ | $\text{CH}_2\text{CH}-$ | 1,25 d | $J=7,0$ |
| $-\text{NH}-$ | 1,18 br. | | $-\text{NH}-$ | 1,25 br. | |
| CH_3CH_2- | 1,13 t | $J=7,1$ | CH_3CH_2- | 1,23 t | $J=7,2$ |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Και στα δύο ισομερή μεταξύ των H_2 και H_4 υπάρχει σύζευξη (long range coupling) με $J=0,6$ Hz, ενδεικτική διισομερινής διευσθέτησης.

Τα φάσματα IR των προϊόντων 99 α και 99 β είναι σχεδόν ταυτόσημα και γι' αυτό παραθέτουμε ένα εκ των δύο. Η ανάλυση αντιστοιχεί στο προϊόν 99 β.

| <u>IR</u> | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| OH | 3350 |
| NH | 3320 |
| C C | 3040 |
| -COO- | 1735 |
| C C | 1600, 1495 |
| C C-O | 1260, 1035 |
| C-O | 1100 |
| C ₆ H ₅ - | 755, 695 |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| | | ΘΕΩΡ. | 64,07 | 8,07 | 4,15 | 23,71 |
| | ΠΕΙΡ. | 63,91 | 7,99 | 4,35 | | |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-(φαινοαλανυλμεθυλεστερας)-αμινο-6-O-[(τριπ. βουτυλ-
-διφαινυλ)-σιλυλ]-2,3-διδεδοξυ-α-D-⁴C₁-ιδο-εξοπυρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------|--|------------------|---|
| No. Ε. | 100 | | T.L.C. | AcOEt 2 Hex. 4 x2 |
| M.B. | 577,77 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανό καφέ |
| Σ.Τ. | ήαδι | | R _F . | 0,49 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | -7,1 (MeOH) |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 54 % |

M.T. C₃₃H₄₃NO₆Si

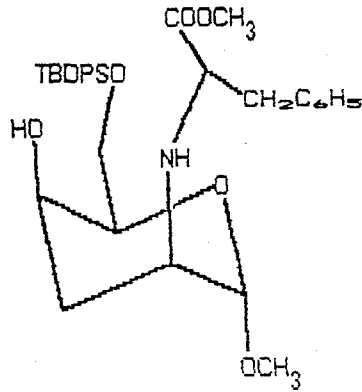
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Στον ελάχιστο όγκο CH₃OH* διαλύονται 3,26g HCl-H-Phe-OCH₃, 1,53g (2,10ml) Et₃N και το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8,5 με προσθήκη σταγόνων Et₃N. Στη συνέχεια προστίθενται 1,09g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 5ml CH₃OH. Το τέλος της 1,4-προσθήκης πιστοποιείται με TLC. Ακολούθως το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εναλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Το τέλος της αναγωγής διαπιστώνεται με TLC, σχηματίζονται δε τρία ισομερή προϊόντα τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης (AcOEt/Hex. 2:4).

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των αντιδρώντων τόσο περισσότερο μετατοπίζεται η ισορροπία προς τα προϊόντα.

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| ¹ H NMR | | 500 MHz | CDCl ₃ | IR | |
|---------------------------------|--------------------|---------|-------------------------|---------------------------------|------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) /Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| C ₆ H ₅ - | 7,66-7,05 | m | | OH, NH | 3340 |
| H ₁ | 4,50 | d | J _{1,2} <1 | C≡C-H | 3080, 3055 |
| H ₅ | 3,78 | m | | C=O | 1730 |
| H ₂ | 3,70 | m | | C≡C | 1600, 1495 |
| H ₄ | 3,65 | m | J _{4,3ax} =3,2 | t-Bu- | 1450, 1385, 1255 |
| -CH- | 3,62 | m | | C-O, Si-O | 1100, 1025 |
| HO- | 3,62 | br. | | C ₆ H ₅ - | 740, 700 |
| -OCOCH ₃ | 3,58 | s | | | |
| CH ₃ O- | 3,30 | s | | | |
| PhCH ₂ - | 2,90 | d | J=6,6 | | |
| H ₂ , NH | 2,74 | br. | | | |
| H _{3ax} | 1,96 | dt | J _{4,3ax} =3,0 | | |
| H _{3ax} | 1,69 | m | J _{gem} =14,6 | | |
| t-Bu- | 1,03 | s | | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | HI RES. MS | (M + Cs ⁺) |
|---------|-------|------------|------------------------|
| | | 710,1914 | |
| | | ΠΕΙΡ. | 710,1924 |

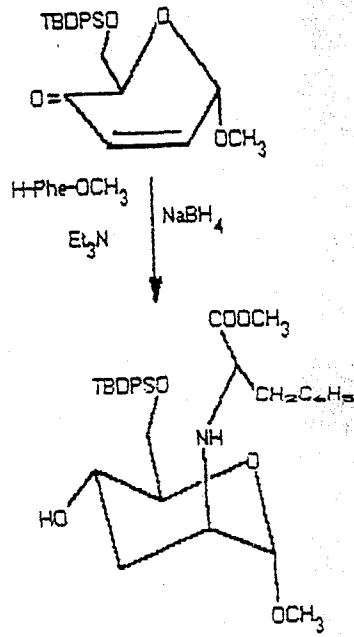
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-(φαινοαλανυλμεθυλεστερας)-αμινο-6-O-[(τριτ. βουτυλ-
-διφαινυλ)-σιλυλ]-2,3-διδεοξυ-α-D-4C₁-μαννο-εξοπιρανοζ(της.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|-----------------|
| Νο. Ε. | 101 |
| Μ.Β. | 577,77 |
| Σ.Τ. | Λάδι |
| Δ.Κρ. | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο |



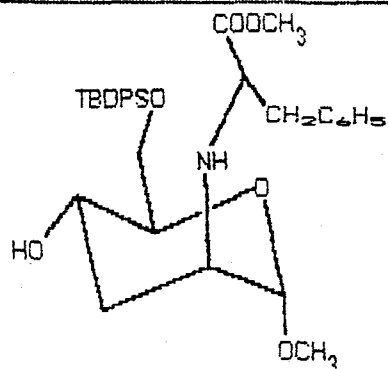
| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | AcOEt 2 Hex. 4 x2 |
| Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανό καφέ |
| R _F . | 0,42 |
| [α] _D | 10,2 (MeOH) |
| Απόδοση | 20 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδία με του ισομερούς 100.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| $^1\text{H NMR}$ | 300 MHz | CDCl_3 | IR | |
|-------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| H | χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| C_6H_5- | 7,66-7,04 m | | OH, NH | 3450 |
| H_1 | 4,27 d | $J_{1,2} < 1$ | $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 3070, 3030 |
| H_5 | 3,80 m | | $\text{C}=\text{O}$ | 1740 |
| H_6 | 3,72 m | | $\text{C}\equiv\text{C}$ | 1590, 1495 |
| $-\text{OCOCH}_3$ | 3,55 s | | t-Bu- | 1450, 1385, 1260 |
| H_4 | 3,45 m | $J_{4,3a} = 10,3$ | C-O, Si-O | 1110, 1080, 1050 |
| HO- | 3,45 br. | | C_6H_5- | 735, 700 |
| -CH- | 3,45 m | | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,18 s | | | |
| PhCH_2- | 2,86 d | $J = 6,5$ | | |
| H_2 | 2,62 m | | | |
| $\text{H}_{3eq.}$ | 1,82 m | $J_{4,3eq.} = 4,2$ | | |
| -NH- | 2,72 br. | | | |
| $\text{H}_{3ax.}$ | 1,70 m | $J_{gem.} = 11,3$ | | |
| t-Bu- | 1,00 s | | | |

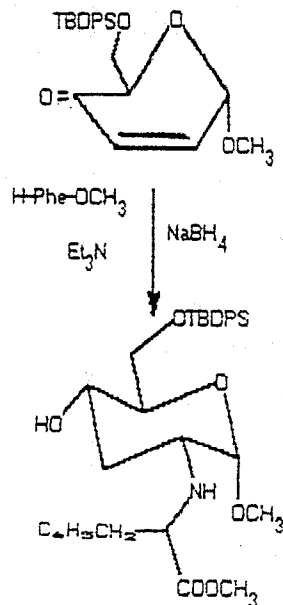
| | | HI RES. MS (M + Cs ⁺) |
|---------|-------|-----------------------------------|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 710,1914 |
| | ΠΕΙΡ. | 710,1924 |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-(φαινοαλανυλμεθυλεστερας)-αμινο-6-O-[(τριτ. βουτυλ-
-διφαινυλ)-σιλυλ]-2,3-διδεοξυ-α-D-4C₁-γλυκο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|-----------------|
| Νο. Ε. | 102 |
| Μ.Β. | 577,77 |
| Σ.Τ. | Λάδι |
| Δ.Κρ. | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο |



| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | AcOEt 2 Hex. 4 x2 |
| Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανό καφέ |
| R _F . | 0,36 |
| [α] _D | 36,8 (MeOH) |
| Απόδοση | 18 % |

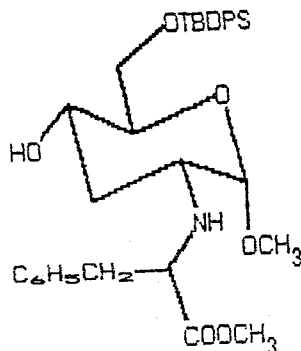
M.T. C₃₃H₄₃N₁O₆Si

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδία με του ισομερούς 100 .

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| <u>$^1\text{H NMR}$</u> | 300 MHz | CDCl_3 | <u>IR</u> | |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| C_6H_5- | 7,62-7,05 m | | OH, NH | 3450 |
| H_1 | 4,49 d | $J_{1,2}=3,4$ | $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 3060, 3035 |
| H_5 | 3,74 m | | $\text{C}=\text{O}$ | 1735 |
| H_4 | 3,70 m | $J_{4,3a}=11,8$ | $\text{C}\equiv\text{C}$ | 1600, 1495 |
| H_6 | 3,52 m | | t-Bu- | 1450, 1385, 1260 |
| - OCOCH_3 | 3,55 s | | C-O, Si-O | 1110, 1050 |
| HO- | 3,55 br. | | C_6H_5- | 735, 695 |
| -CH- | 3,45 m | | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,21 s | | | |
| PhCH_2- | 2,90 m | | | |
| H_2 | 2,56 dt | | | |
| $\text{H}_{3\text{ax}}$ | 1,95 dt | $J_{4,3a}=4,8$ | | |
| -NH- | 1,50 br. | | | |
| $\text{H}_{3\text{ax}}$ | 1,43 m | $J_{\text{gem.}}=11,9$ | | |
| t-Bu- | 0,98 s | | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | HI RES. MS | (M + Cs ⁺) | |
|---------|-------|------------|------------------------|--|
| | | ΠΕΙΡ. | 710,1914 | |
| | | | 710,1920 | |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-(φαινολανυλμεθυλεστερας)-αμινο-6-O-C(τριπ. βουτυλ-
-διφαινυλ)-σιλυλ]-2,3-διδεοξυ-β-D-4C₁-γλυκο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------|--|------------------|---|
| No. Ε. | 106 | | T.L.C. | AcOEt 2 Hex. 4 x2 |
| M.B. | 577,77 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανό καφέ |
| Σ.Τ. | Λάδι | | R _F . | 0,30 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | -21,2 (MeOH) |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 55 % |

M.T. C₃₃H₄₃NO₆Si

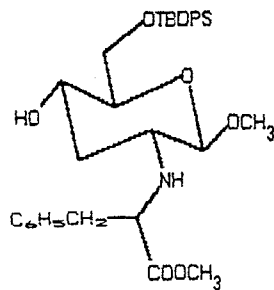
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Στον τον ελάχιστο όγκο CH₃OH* διαλύονται 3,26g HCl·H-Phe-OCH₃, 1,53g (2,10ml) Et₃N και το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 8,5 με προσθήκη σταγόνων Et₃N. Στη συνέχεια προστίθενται 1,09g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 5ml CH₃OH. Το τέλος της 1,4-προσθήκης πιστοποιείται με TLC. Ακολούθως το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εναλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Το τέλος της αναγωγής διαπιστώνεται με TLC, σχηματίζονται δε τρία ισομερή προϊόντα τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης (AcOEt/Hex. 2:4).

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των αντιδρώντων τόσο περισσότερο μετατοπίζεται η ισορροπία προς τα προϊόντα.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 500 MHz | | CDCl ₃ | | IR | |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|--|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| C ₆ H ₅ - | 7,60-7,08 m | | OH, NH | 3450 | | | |
| H ₁ | 4,00 d | J _{1,2} =7,3 | C≡C-H | 3070, 3055, 3035 | | | |
| H ₆ | 3,83 m | | -COO- | 1735 | | | |
| H ₅ | 3,60 m | | C≡C | 1600, 1495 | | | |
| H ₄ | 3,60 m | J _{4,3a} =10,6 | t-Bu- | 1450, 1390, 1270 | | | |
| -OCOCH ₃ | 3,62 s | | C-O, Si-O | 1115, 1040, | | | |
| HO- | 3,61 br. | | C ₆ H ₅ - | 740, 700 | | | |
| -CH- | 3,33 m | | | | | | |
| CH ₃ O- | 3,28 s | | | | | | |
| PhCH ₂ - | 2,82 m | | | | | | |
| H ₂ | 2,40 m | | | | | | |
| H _{3ax.} | 2,11 dt | J _{4,3ax.} =4,5 | | | | | |
| -NH- | 1,85 br. | | | | | | |
| H _{3ax.} | 1,35 m | J _{gem.} =12,6 | | | | | |
| t-Bu- | 0,98 s | | | | | | |

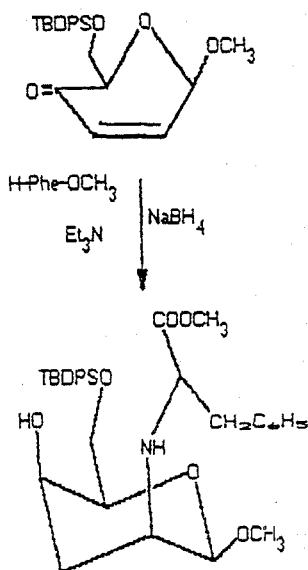
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΒΕΩΡ. | HI RES. MS (M + Cs ⁺) |
|---------|-------|-----------------------------------|
| | | 710,1914 |
| | | ΠΕΙΡ. 710,1918 |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-(φαινοαλανυλμεθυλεστερας)-αμινο-6-O-[(τριπ. βουτυλ-
-διφαινυλ)-σιλυλ]-2,3-διδεοξυ-β-D-4C₁-ιδο-εξοπυρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|-----------------|
| Νο. Ε. | 107 |
| Μ.Β. | 577,77 |
| Σ.Τ. | Λάδι |
| Δ.Κρ. | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο |



| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | AcOEt, 2 Hex. 4 x2 |
| Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανό καφέ |
| R _F . | 0,44 |
| [α] _D | -40,8 (MeOH) |
| Απόδοση | 27 % |

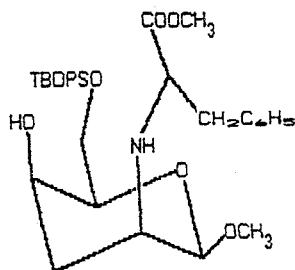
M.T. C₃₃H₄₃NO₆Si

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδία με του ισομερούς 106.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | 500 MHz | CDCl ₃ | IR | |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) |
| C ₆ H ₅ - | 7,66-7,03 m | | OH, NH | 3440, 3340 |
| H ₁ | 4,43 d | J _{1,2} =2,2 | C=C-H | 3075, 3030 |
| H ₅ | 4,03 m | | C=O | 1740 |
| H ₆ | 3,77 m | | C=C | 1590, 1490 |
| H ₄ | 3,65 m | J _{4,3ax} =3,0 | t-Bu- | 1450, 1385, 1265 |
| -CH- | 3,49 m | | C-O, Si-O | 1115, 1060, 1030 |
| -COOCH ₃ | 3,55 s | | C ₆ H ₅ - | 740, 700 |
| HO- | 3,00 br. | | | |
| CH ₃ O- | 3,39 s | | | |
| PhCH ₂ - | 2,94 d | J=6,4 | | |
| H ₂ | 2,90 m | | | |
| H _{3eq.} | 2,12 dt | J _{4,3eq.} =3,0 | | |
| H _{3ax.} | 1,55 dt. | J _{gem.} =14,7 | | |
| -NH- | 1,24 br. | | | |
| t-Bu- | 1,02 s | | | |

| | | HI RES. MS (M + Cs ⁺) |
|---------|-------|-----------------------------------|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 710,1914 |
| | ΠΕΙΡ. | 710,1918 |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-(φαινοαλανυλμεθυλεστερας)-αμινο-6-D-[(τριτ. βουτυλ-
-διφαινυλ)-σιλυλ]-2,3-διδεοξυ-β-D-⁴C₁-γαλακτο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------|--|------------------|---|
| Νο. Ε. | 108 | | T.L.C. | AcOEt 2 Hex. 4 x2 |
| Μ.Β. | 577,77 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανό καφέ |
| Σ.Τ. | Λάδι | | R _F . | 0,40 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | -57,3 (MeOH) |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 7 % |

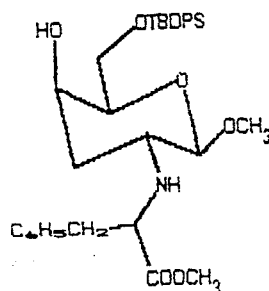
M.T. C₃₃H₄₃NO₆Si

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδία με του ισομερούς 106.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| $^1\text{H NMR}$ | 500 MHz | | CDCl_3 | IR | |
|-------------------------|------------------------------|-----|------------------|------------------------------|-------------------------------|
| H | χημ. Μ. (δ) / Μορφή | | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| C_6H_5- | 7,66-7,05 | m | | OH, NH | 3450 |
| H_1 | 4,00 | s | $J_{1,2}=6,8$ | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3070, 3030 |
| H_6 | 3,79 | d | | $\text{C}=\text{O}$ | 1740 |
| H_5 | 3,55 | m | | $\text{C}=\text{C}$ | 1590, 1495 |
| H_4 | 3,55 | m | $J_{4,5ax}=3,8$ | t-Bu- | 1450, 1385, 1260 |
| - COOCH_3 | 3,63 | s | | C-O, Si-O | 1110, 1080, 1050 |
| HO- | 3,62 | br. | | C_6H_5- | 735, 700 |
| -CH- | 3,44 | m | | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,44 | s | | | |
| PhCH_2- | 2,86 | m | | | |
| H_2 | 2,20 | m | | | |
| $\text{H}_{3eq.}$ | 2,04 | dt | $J_{4,3eq.}=3,4$ | | |
| -NH- | 1,99 | br. | | | |
| $\text{H}_{3ax.}$ | 1,48 | m | $J_{gem.}=11,3$ | | |
| t-Bu- | 0,97 | s | | | |

| | | HI RES. MS | (M + Cs ⁺) |
|---------|-------|------------|------------------------|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 710,1914 | |
| | ΠΕΙΡ. | 710,1922 | |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(γλυκυλμεθυλεστερας)-αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεδοξυ-α-DL-⁴C₁-γλυκο-εξοपुरανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

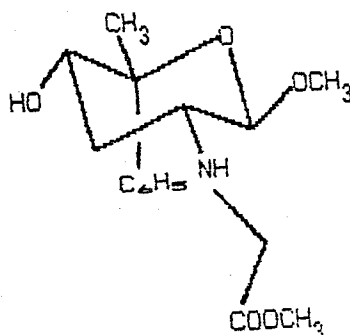
| | | | | |
|--------|-----------------|--|--|---|
| No. Ε. | 109 | | T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| M.B. | 309,35 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| Σ.Τ. | Λάδι | | R _F . | 0,28 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 68 % |
| | | | M.T. C ₁₄ H ₂₃ NO ₅ | |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 40ml άνυδρης CH₃OH διαλύονται 3,14g HCl·H-Gly-OCH₃ και 2,53g (3,46ml) Et₃N και ρυερίζεται το pH του διαλύματος στο 8,5 δια προσθήκης σταγόνων Et₃N*. Ακολουθεί σταδιακή προσθήκη 1,09g αρχικής ύλης διαλυμένης σε 10ml άνυδρης CH₃OH. Μετά 10min πιστοποιείται με TLC το πέρας της προσθήκης Michael. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0° C και προστίθενται σε αυτό εναλλάξ μικρές ποσότητες NaBH₄ και παγόμορφου AcOH έτσι ώστε το pH της αντίδρασης να κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης και ο σχηματισμός τριών ισομερών προϊόντων (109, 110 και 111) τα οποία διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη εκλούσεως AcOEt/Hex. 5:1.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ | 250 MHz | CDCl_3 | IR | |
|--------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| H | χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) |
| C_6H_5- | 7,60-7,10 m | | NH | 3370 |
| H_1 | 4,41 d | $J_{1,2}=5,7 *$ | OH | 3370 |
| H_4 | 3,92 dd | $J_{4,3a.}=7,9$ | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3050 |
| $\text{CH}_3\text{OCO}-$ | 3,65 s | | $-\text{COO}-$ | 1730 |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,45 s | | $\text{C}=\text{C}$ | 1600, 1490 |
| $-\text{CH}_2-$ | 3,39 dd | $J_{\text{gem.}}=17,2$ | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | 1220, 1050 |
| H_2 | 2,73 ddd | $J_{2,3a.}=7,1$ | C-O | 1120 |
| OH, NH | 2,73 br. | $J_{2,3e.}=4,3$ | C_6H_5- | 760, 700 |
| $\text{H}_{3\text{eq.}}$ | 2,15 dt | $J_{4,3e.}=3,5$ | | |
| $\text{H}_{3\text{ax.}}$ | 1,86 dt | $J_{\text{gem.}}=13,6$ | | |
| CH_3- | 1,58 s | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 62,12 | 7,49 | 4,53 | 25,86 | |
| | ΠΕΙΡ. | 62,31 | 7,61 | 4,28 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

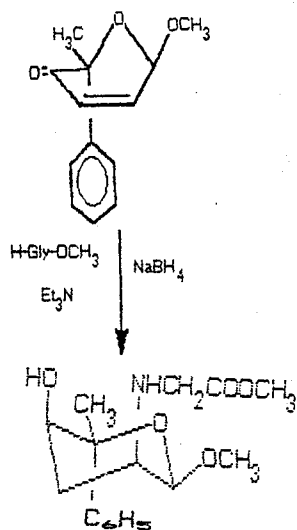
* Η αρκετά μικρή τιμή της $J_{1,2}$ πρέπει να οφείλεται στην παρουσία, σε ένα μεγάλο ποσοστό, του ισομερούς διαμορφώσεως του 109.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(γλυκυλομεθυλεστερας)-αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-4C₁-1,5ο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | |
|--------|-----------------|
| Νο. Ε. | 110 |
| Μ.Β. | 309,35 |
| Σ.Τ. | Λάδι |
| Δ.Κρ. | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο |



| | |
|------------------|---|
| T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| R _F . | 0,37 |
| [α] _D | |
| Απόδοση | 9 % |

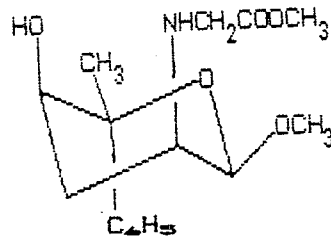
M.T. C₁₆H₂₃NO₅

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδίο με του ισομερούς 109.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 500 MHz | | CDCl ₃ | | IR | |
|---------------------------------|---------------------|---------|-------------------------|---------------------------------|------------|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| C ₆ H ₅ - | 7,37-7,22 | m | | NH | 3320 | | |
| H ₁ | 4,45 | d | J _{1,2} =1,9 | OH | 3280 | | |
| H ₄ | 4,20 | t | J _{4,3ax} =3,0 | C=C-H | 3060 | | |
| CH ₃ OCO- | 3,69 | s | | -COO- | 1740 | | |
| CH ₃ O- | 3,60 | s | | C=C | 1600, 1490 | | |
| -CH ₂ - | 3,48 | dd | J _{gem} =17,3 | C=C-O | 1230, 1055 | | |
| H ₂ | 2,76 | m | * | C-O | 1125 | | |
| OH | 2,15 | br. | | C ₆ H ₅ - | 760, 700 | | |
| H _{3ax} | 2,14 | dt | J _{4,3ax} =3,0 | | | | |
| H _{3eq} | 1,61 | dt | J _{gem} =14,7 | | | | |
| CH ₃ - | 1,53 | s | | | | | |
| -NH- | 1,22 | br. | | | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 62,12 | 7,49 | 4,53 | 25,86 | |
| | ΠΕΙΡ. | 62,38 | 7,65 | 4,58 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Έχει την ίδια μορφή με τα H₂ των προϊόντων 94 , 97 και με-
ταξύ των H₂ και H₄ υπάρχει σύζευξη με J_{2,4}=0,6 Hz που υποδηλώνει
διισομερινό προσανατολισμό για τα υδρογόνα αυτά.

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

μεθυλ-2-[(γλυκυλμεθυλεστερας) -αμινο]-5-φαινυλ-
-2,3,6-τριδεοξυ-α-DL-¹C₄-μαννο-εξοπιρανοζίτης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------|--|------------------|---|
| No. Ε. | 111 | | T.L.C. | AcOEt 5 Hex. 1 |
| M.B. | 309,35 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πράσινη |
| Σ.Τ. | 90-91,5 | | R _F . | 0,12 |
| Δ.Κρ. | AcOEt Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 9 % |

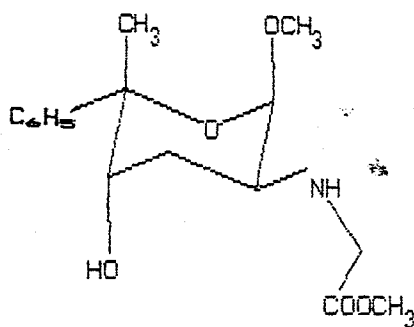
M.T. C₁₆H₂₃NO₅

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδια με των ισομερών 109 και 110.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ | | 500 MHz | | CDCl_3 | | <u>IR</u> | |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| C_6H_5- | 7,48-7,23 m | | NH | 3320 | | | |
| H_1 | 4,94 d | $J_{1,2}=3,7$ | OH | 3210 | | | |
| H_4 | 4,10 t | $J_{4,5a.}=3,2$ | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3060, 3030 | | | |
| $\text{CH}_3\text{OCO}-$ | 3,72 s | | $-\text{COO}-$ | 1745 | | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,49 s | | $\text{C}=\text{C}$ | 1600, 1495 | | | |
| $-\text{CH}_2-$ | 3,49 s | | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | 1210, 1060 | | | |
| H_2 | 3,23 ddd | $J_{2,3a.}=10,1$ $J_{2,3b.}=4,8$ | C-O | 1140 | | | |
| OH | 2,21 br. | | C_6H_5- | 755, 690 | | | |
| $\text{H}_{3\text{eq.}}$ | 2,06 m | $J_{4,5a.}=3,2$ | | | | | |
| $\text{H}_{3\text{ax.}}$ | 2,06 m | | | | | | |
| CH_3- | 1,65 s | | | | | | |
| $-\text{NH}-$ | 1,41 br. | | | | | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| | | 62,12 | 7,49 | 4,53 | 25,86 | |
| | ΠΕΙΡ. | 62,18 | 7,61 | 4,68 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

α-(π-αμινοφαινυλο)-γ-οξο-δ-μεθυλ-δ-
 -(π-μεθοξυφαινυλ)-δ-βαλερολακτόνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---|--|------------------|---|
| No. Ε. | 115 | | T.L.C. | Et ₂ O 1 Hex. 2 |
| M.B. | 357,41 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφεκίτρ. |
| Σ.Τ. | 142-144 | | R _f . | 0,21 |
| Δ.Κρ. | CH ₂ Cl ₂ Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 77 % |
| | | | | |

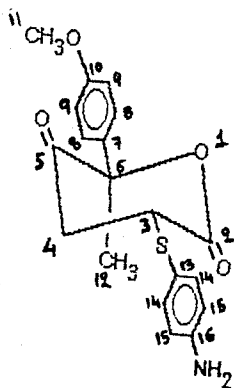
M.T. C₁₇H₁₉NO₄S

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 10ml CH₂Cl₂, διαλύονται 1,16g λακτόνης και 0,70g π-αμινο-
 -θειοφαινόλης. Μετά από 30min το διάλυμα εκπλένεται με H₂O, ξε-
 λαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται
 ο διαλύτης υπό κενό. Το προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό μετά από τρεις
 ανακρυσταλλώσεις από CH₂Cl₂/Hex..

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 500 MHz | | DMSO | | IR | | |
|-----------------------------------|-------------|---------|------------------------|----------------------------------|------------------------------|----|--|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) | Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| a-C ₆ H ₄ - | 7,35/7,06 | dd | J=8,9 | C≡C-NH ₂ | 3480, 3370, 1630 | | | |
| b-C ₆ H ₄ - | 7,22/6,60 | dd | J=8,5 | C≡C-H | 3010 | | | |
| -NH ₂ | 5,61 | br. | | O-C=O | 1740 | | | |
| H ₅ | 4,01 | dd | J _{3,4a} =8,5 | C=O | 1720 | | | |
| CH ₃ O- | 3,83 | s | | C≡C | 1600, 1510 | | | |
| H _{4aa} | 3,25 | dd | J _{3,4a} =5,6 | C≡C-N | 1310 | | | |
| H _{4ax} | 2,85 | dd | J _{3aa} =17,1 | C≡C-O | 1250, 1025 | | | |
| CH ₃ - | 1,81 | s | | C-O | 1080 | | | |
| | | | | -C ₆ H ₄ - | 830 | | | |

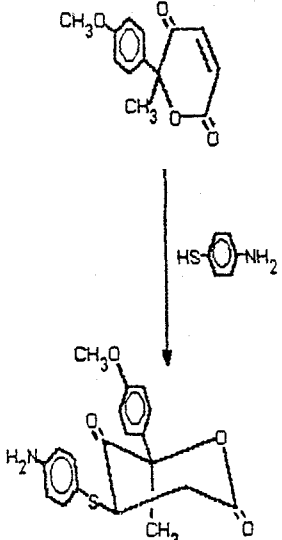
| ¹³ C NMR | | 90 MHz | | CDCl ₃ | | | |
|---------------------|---------------|-----------------|---------------|-------------------|---------------|-----------------|---------------|
| C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) | C | Χημ. Μετ. (δ) |
| C ₅ | 203,5 | C ₁₄ | 136,9 | C ₉ | 114,2 | C ₄ | 45,4 |
| C ₂ | 167,1 | C ₈ | 130,6 | C ₁₅ | 113,0 | C ₃ | 39,5 |
| C ₁₀ | 159,3 | C ₇ | 125,8 | C ₆ | 89,0 | C ₁₂ | 26,5 |
| C ₁₆ | 150,3 | C ₁₃ | 125,8 | C ₁₁ | 55,2 | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|-------|------|-------|------|
| | | 63,85 | 5,36 | 3,92 | 17,91 | 8,96 |
| | | ΠΕΙΡ. | 63,81 | 5,41 | 4,00 | |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

β-(π-αμινοφαινυλαετιο)-γ-οξο-δ-μεθυλ-
-δ-(π-μεθοξυφαινυλ)-δ-βαλερολακτόνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|--------|---|------------------|---|
| No. E. | 116 |  | T.L.C. | Et ₂ O 5 Hex. 2 |
| M.B. | 357,41 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφεκίτρ. |
| Σ.Τ. | | | R _f . | 0,22 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 19 % |

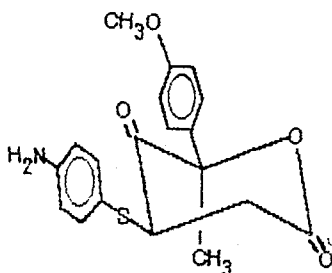
M.T. C₁₇H₁₉NO₄S

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Ιδία με του ισομερούς 115. Ο χαρακτηρισμός του προϊόντος έγι-
νε από ¹H NMR 500 MHz του μίγματος των 115 και 116. Αυτό γιατί
οι ενώσεις αυτές διασπώνται σε χρωματογραφία στήλης λόγω Retro
Michael.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | | |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | |
| a-C ₆ H ₄ - | 7,35/7,02 dd | J=8,9 | |
| b-C ₆ H ₄ - | 7,20/6,63 dd | J=8,5 | |
| -NH ₂ | 5,61 br. | | |
| H ₄ | 4,44 dd | J _{4,3a} =8,6 | |
| CH ₃ O- | 3,43 s | | |
| H _{3a} | 3,20 dd | J _{4,3e} =5,6 | |
| H _{3βx} | 2,90 dd | J _{gem} =16,1 | |
| CH ₃ | 1,83 s | | |

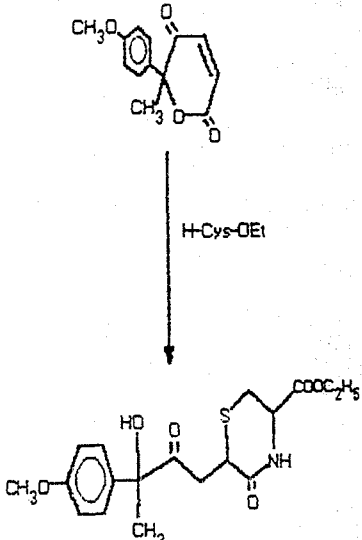
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

3-[β-οξο-γ-υδροξυ-γ-(π-μεθοξυφαινυλ)]-βουτυλ-

δ-αιθοξυκαρβονυλο-4-θειο-2-πιπεριδινόνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|--------------|---|------------------|---|
| Νο. Ε. | 119 |  | T.L.C. | AcOEt 2 Hex. 1 |
| M.B. | 381,43 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ κίτρινη |
| Σ.Τ. | 86-88 | | R _f . | 0,27 |
| Δ.Κρ. | ΜεOH Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 72 % |
| | | | | |

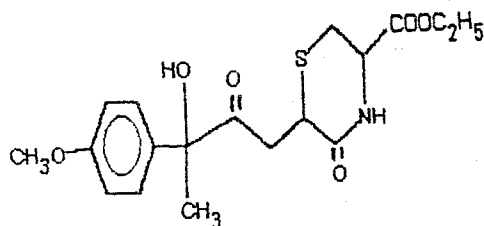
M.T. C₁₈H₂₃NO₄S

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 60ml άνυδρης CH₃OH διαλύονται 1,16g λακτόνης, 1,21g HCl·H₂N-Cys-OCH₂CH₃ και με προσθήκη 0,66g (0,90ml) Et₃N ρυθμίζεται το pH στο 8. Το τέλος της αντίδρασης προσδιορίζεται με TLC και ακολουθεί εκχύλιση του προϊόντος με AcOEt, εξαλάττωση με κορ. δ. NaCl, ξήρανση με MgSO₄ και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό. Το προϊόν κλαθρίζεται από μικρή στήλη χρωματογραφίας και κρυσταλλώνει από AcOEt/Hex. υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 400 MHz | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| -CO-NH- | 8,05 d | | OH | 3440 | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,38/6,96 dd | J=8,0 | NH | 3370 | |
| HO- | 6,01 s | | C≡C-H | 3070 | |
| H _δ | 4,40 dd | J _{δ,εα} =8,9 | -COO- | 1740 | |
| -CH ₂ CH ₃ | 4,18 q | J=7,0 | C=O | 1720 | |
| CH ₃ O- | 3,73 s | | N-C=O | 1645 | |
| H _ε | 3,44 dd | | C≡C | 1600, 1510 | |
| H _{δβx} | 3,23 dd | | C≡C-O | 1225, 1020 | |
| H _{δβα} | 3,16 dd | J _{δ,εα} =4,4 | C-O | 1125 | |
| -COCH ₂ - | 2,97 m | | -C ₆ H ₄ - | 830 | |
| CH ₃ - | 1,51 s | | | | |
| CH ₃ CH ₂ - | 1,21 t | | | | |

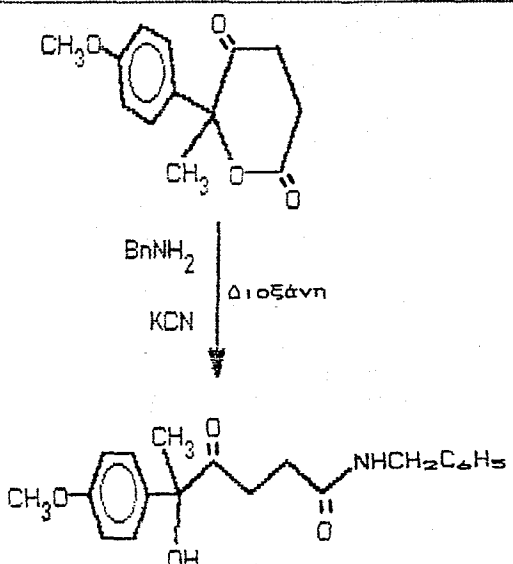
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|------|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 56,68 | 6,08 | 3,67 | 25,16 | 8,41 |
| | ΠΕΙΡ. | 56,48 | 6,23 | 3,41 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμιδίο του 4-οξο-5-υδροξυ-5-
-(π-μεθοξυφαινυλ)-εξανικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|----------------------------|--|------------------|---|
| No. E. | 121 α |  | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 341,39 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ πρασινό- κίτρινη |
| Σ.Τ. | 70-71,5 | | R _F . | 0,29 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O, Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 75 % |

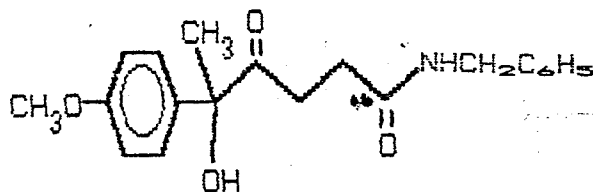
M.T. C₂₀H₂₃NO₄

ΜΕΘΟΔΟΣ :

2,34g λακτόνης διαλύονται σε 20ml άνυδρης 1,4-διοξάνης, κατόπιν προστίθενται 0,78g KCN και 1,39 βενζυλαμίνης. Το διάλυμα διατηρείται υπό ανάδευση, κάθετο ψυκτήρα και θέρμανση στους 55-60° C για 24 ώρες. Το προϊόν εκχυλίζεται με AcOEt, η οργανική στιβάδα εκπλένεται με κορ. δ. NH₄Cl μέχρι pH=7, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν καθαρίζεται από μικρή στήλη χρωματογραφίας και κρυσταλλώνει υπό ψύξη από Et₂O/Hex..

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| <u>^1H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl_3 | | <u>IR</u> | |
|------------------------------------|------------------------------|--------|-------|-------------------------------|------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| C_6H_5- | 7,25 | s | | O-H | 3400 | | |
| $-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 7,30/6,80 | dd | J=9,0 | N-H | 3310 | | |
| $-\text{CO}-\text{NH}-$ | 6,30 | t | J=5,8 | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3030 | | |
| HO- | 4,75 | br. | | $\text{C}=\text{O}$ | 1715 | | |
| PhCH_2- | 4,36 | d | J=5,8 | $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ | 1655 | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,75 | s | | $\text{C}=\text{C}$ | 1610, 1510 | | |
| H_3 | 2,70 | m | | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | 1255, 1035 | | |
| H_2 | 2,40 | m | | $\text{C}-\text{O}$ | 1110 | | |
| H_6 | 1,70 | s | | C_6H_5- | 825 | | |
| | | | | $-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 735, 695 | | |

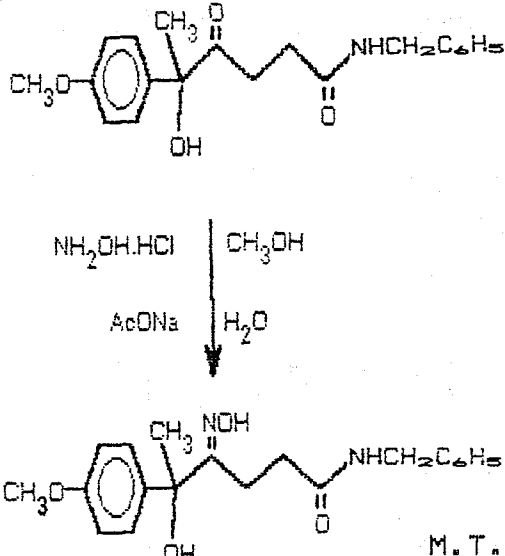
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΒΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|-------|------|-------|---|
| | | 70,36 | 6,79 | 4,10 | 18,75 | |
| | | ΠΕΙΡ. | 70,28 | 6,68 | 4,03 | |

Π Α Ρ Α Τ Η Ρ Η Σ Ε Ι Σ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμιδίο του 4-υδροξυϊμινο-5-υδρο-
ξυ-5-(π-μεθοξυφαινυλ)-εξανικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

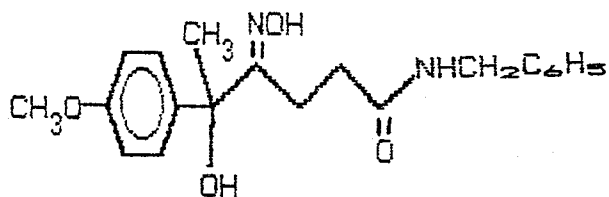
| | | | | |
|--------|----------------------------|--|------------------|---|
| No. E. | 122 α |  | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 356,41 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ , καφέ |
| Σ.Τ. | 111-113 | | Rf. | 0,49 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O, Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 89 % |
| | | | M.T. | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

4,1g κετόνης διαλύονται σε 80ml CH₃OH και ακολουθεί η προσθήκη, 7,2g NH₂OH·HCl και 13,1g AcONa·H₂O διαλυμένων σε 40ml H₂O. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1 ώρα στους 55° C υπό κάθετο υδατοψυκτήρα οπότε με TLC πιστοποιείται το τέλος της αντίδρασης. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα εκκυλίζεται με 20ml H₂O και 100ml AcOEt, η οργανική στιβάδα ξηραίνεται με MgSO₄, συμπυκνώνεται υπό κενό και το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O/Hex. υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| <u>^1H NMR</u> | | 60 MHz (CD ₃) ₂ CO | | <u>IR</u> | |
|------------------------------------|---------------------|---|----------------------------------|------------------------------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| N-OH | 9,95 br. | | N-H | 3340 | |
| C ₆ H ₅ - | 7,30 s | | O-H | 3240 | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,35/6,85 dd | J=9,0 | C=C-H | 3020 | |
| -CO-NH- | 7,30 br. | | NH-C=O | 1635 | |
| HO- | 5,55 s | | C=C | 1605, 1505 | |
| PhCH ₂ - | 4,40 d | J=6,0 | C=C-O | 1250, 1030 | |
| CH ₃ O- | 3,80 s | | C-O | 1150 | |
| H ₂ | 2,65 m | | C ₆ H ₅ - | 835 | |
| H ₃ | 2,25 m | | -C ₆ H ₄ - | 750, 695 | |
| H ₆ | 1,65 s | | | | |

| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|-------|------|-------|---|
| | | 67,39 | 6,79 | 7,86 | 17,96 | |
| | | ΠΕΙΡ. | 67,19 | 6,81 | 7,91 | |

Π Α Ρ Α Τ Η Ρ Η Σ Ε Ι Σ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμιδίο του 4-ακετοξυίμινο-5-υδρο-
ξυ-5-(π-μεθοξυφαινυλ)-εξανικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

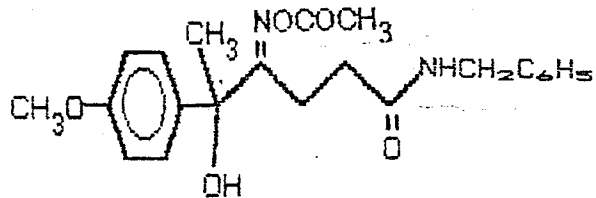
| | | | | |
|--------|-----------------|--|------------------|--|
| No. E. | 123 α | <p align="center"> $\text{Ac}_2\text{O, Pyr}$ DMAP CH_2Cl_2 </p> | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 398,45 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ , καφέ |
| Σ.Τ. | λάδι | | R _F . | 0,40 |
| Δ.Κρ. | | | [α] _D | |
| Χρώμα | υποκί- τρινο | | Απόδοση | 80 % |
| | | M.T. C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₅ | | |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

0,49g πυριδίνης, 0,64g Ac₂O και αρκετοί κρύσταλλοι DMAP προστίθενται, σε ένα αιώρημα 1,85g οξίμης σε 40ml CH₂Cl₂. Μετά από 5min το αιώρημα διαυγάζεται και μετά άλλα 10min διαπιστώνεται με TLC το τέλος της αντίδρασης. Ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂, ξήρανση με MgSO₄ και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό. Το προϊόν καθαρίζεται από μικρή στήλη χρωματογραφίας και παραλαμβάνεται ως υποκίτρινο λάδι το οποίο χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



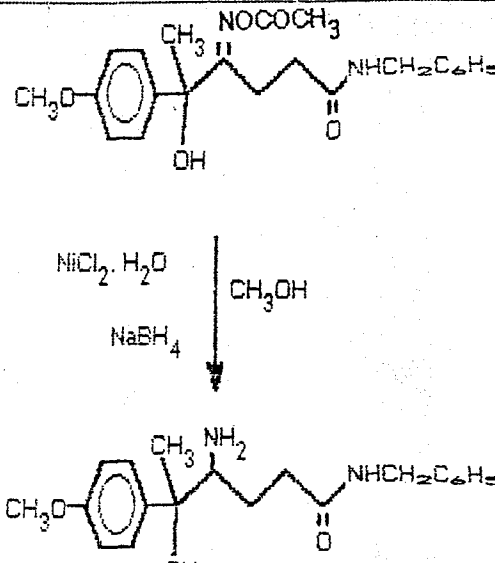
| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|----------------------------------|---------------------|--------|-------|----------------------------------|------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| C ₆ H ₅ - | 7,30 | s | | O-H | 3320 | | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,35/6,85 | dd | J=9,0 | N-H | 3300 | | |
| -CO-NH- | 6,45 | t | J=5,7 | C≡C-H | 3035 | | |
| HO- | 5,00 | br. | | NO-C=O | 1760 | | |
| PhCH ₂ - | 4,40 | d | J=5,7 | C=N , N-C=O | 1675, 1655 | | |
| CH ₃ O- | 3,75 | s | | C=C | 1605, 1510 | | |
| H ₂ , H ₃ | 2,50 | m | | C=C-O | 1250, 1040 | | |
| -COCH ₃ - | 2,15 | s | | C-O | 1110 | | |
| H ₆ | 1,76 | s | | N-O | 920 | | |
| | | | | C ₆ H ₅ - | 830 | | |
| | | | | -C ₆ H ₄ - | 735, 695 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμιδίου του 4-αμινο-5-υδροξυ-5-
-(π-μεθοξυφαινυλ)-εξανικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

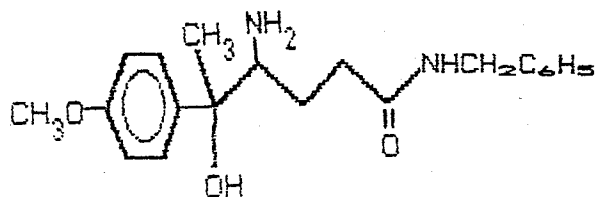
| | | | | |
|--------|--|--|------------------|------------------------------|
| No. E. | 124 α |  | T.L.C. | AcOEt 6 Hex. 1 MeOH 1 |
| M.B. | 342,43 | | Εμφ. | Νιγυδρίνη κόκκινη- μωβ |
| Σ.Τ. | 120-121 | | R _F . | 0,13 |
| Δ.Κρ. | CH ₃ OH, Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 57 % |

M.T. C₂₀H₂₆N₂O₃ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 25ml CH₃OH διαλύονται 1,15g NiCl₂·6H₂O και 0,80g αρχικής ύλης. Το διάλυμα ψύχεται στους -10° C και προστίθενται τμηματικά 0,76g NaBH₄, κατόπιν αφήνεται να αποκτήσει θερμοκρασία περιβάλλοντος και διατηρείται υπο ανάδευση για άλλες 4 ώρες, οπότε διαπιστώνεται με TLC το τέλος της αντίδρασης. Ακολουθεί απόχυση σε 50ml κορ. δ. NaCl και 100ml AcOEt και εκχύλιση με AcOEt. Το προϊόν καθαρίζεται δια μετατροπής του σε υδροχλωρικό αλάτι με προσθήκη δ. HCl 2,0 N, εκχύλιση των οργανικών παραπροϊόντων με Et₂O, απελευθέρωση της αμινομάδας δια προσθήκης δ. NaOH 2,0 N, και παραλαμβάνεται με AcOEt. Μετά από εξολάτωση με κεκ. δ. NaCl, ξήρανση με MgSO₄ και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό, το υπόλειμμα εκπλένεται με Et₂O και το προϊόν κρυσταλλώνει υπό ψύξη από CH₃OH/Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ | | 60 MHz | | CDCl_3 | | <u>IR</u> | |
|--------------------------|---------------------|--------|-------|--------------------------------|------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| C_6H_5- | 7,30 | s | | N-H | 3320 | | |
| $-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 7,33/δ,80 | dd | J=9,2 | O-H | 3220 | | |
| $-\text{CO}-\text{NH}-$ | 6,32 | br. | | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3020 | | |
| PhCH_2- | 4,46 | d | J=6,0 | $-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ | 1660 | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,80 | s | | $\text{C}=\text{C}$ | 1605, 1515 | | |
| HO- | 3,78 | br. | | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | 1255, 1030 | | |
| H_4 | 2,88 | m | | C-O | 1170 | | |
| H_a, H_b | 2,25 | m | | C_6H_5- | 840 | | |
| $\text{H}_2\text{N}-$ | 2,00 | br. | | $-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 745, 700 | | |
| H_6 | 1,50 | s | | | | | |

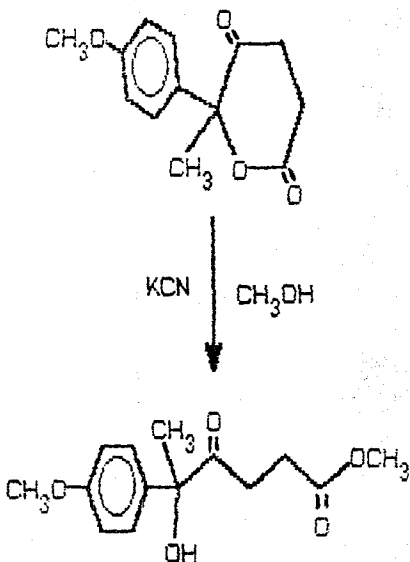
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 70,14 | 7,65 | 8,18 | 14,02 | |
| | ΠΕΙΡ. | 70,32 | 7,86 | 7,90 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

4-οξο-5-υδροξυ-5-(π-μεθοξυφαινυλ)-
-εξανικός μεθυλεστέρας.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-------------------|--|------------------|--|
| Νο. Ε. | 125 |  <p style="text-align: center;">KCN CH₃OH</p> | T.L.C. | Et ₂ O |
| Μ.Β. | 266,28 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ κίτρινη- καφέ |
| Σ.Τ. | 61-63 | | R _F . | 0,57 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 80 % |

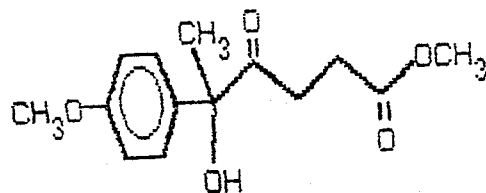
Μ.Τ. C₁₄H₁₈O₅

ΜΕΘΟΔΟΣ :

2,34g λακτόνης διαλύονται σε 20ml άνυδρης CH₃OH, ακολουθεί προσθήκη 0,78g KCN, θέρμανση στους 55° C και ανάδευση με κάθετο ψυκτήρα για 24 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με AcOEt, εκπλένεται με κορ. δ. NH₄Cl μέχρι pH=7, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, Το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O με ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

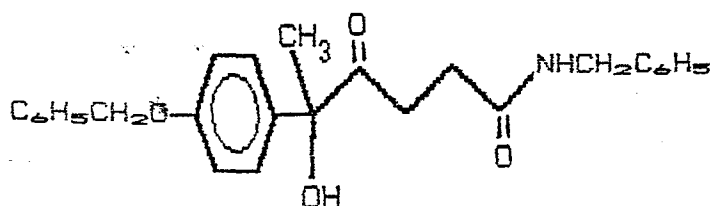
ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|----------------------------------|---------------------|--------|-------|----------------------------------|------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,25/6,75 | dd | J=9,1 | O-H | 3380 | | |
| -COOCH ₃ | 3,85 | s | | C=C-H | 3030 | | |
| CH ₃ O- | 3,65 | s | | -COOCH ₃ | 1735 | | |
| HO- | 3,70 | br. | | -C=O | 1720 | | |
| H ₂ , H ₃ | 2,55 | m | | C=C | 1610, 1510 | | |
| H ₄ | 2,70 | s | | C=C-O | 1250, 1035 | | |
| | | | | C-O | 1145 | | |
| | | | | -C ₆ H ₄ - | 835 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ | | 60 MHz | | CDCl_3 | | IR | |
|-----------------------------|-------------------|--------|-------|-------------------------------|------------|----|--|
| H | χημ. Μ. (δ)/Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| a- C_6H_5 - | 7,35 | s | | N-H | 3380 | | |
| b- C_6H_5 - | 7,18 | s | | O-H | 3350 | | |
| - C_6H_4 - | 7,32/6,90 | dd | J=9,0 | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ | 3035 | | |
| -CO-NH- | 6,25 | t | J=5,8 | -C=O | 1710 | | |
| PhCH_2O - | 5,02 | s | | NH-C=O | 1650 | | |
| HO- | 4,65 | br. | | $\text{C}=\text{C}$ | 1605, 1510 | | |
| PhCH_2N - | 4,25 | d | J=5,8 | $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ | 1245, 1010 | | |
| H_2, H_3 | 2,55 | m | | -C-O | 1110 | | |
| H_6 | 1,70 | s | | C_6H_5 - | 830 | | |
| | | | | - C_6H_4 - | 740, 690 | | |

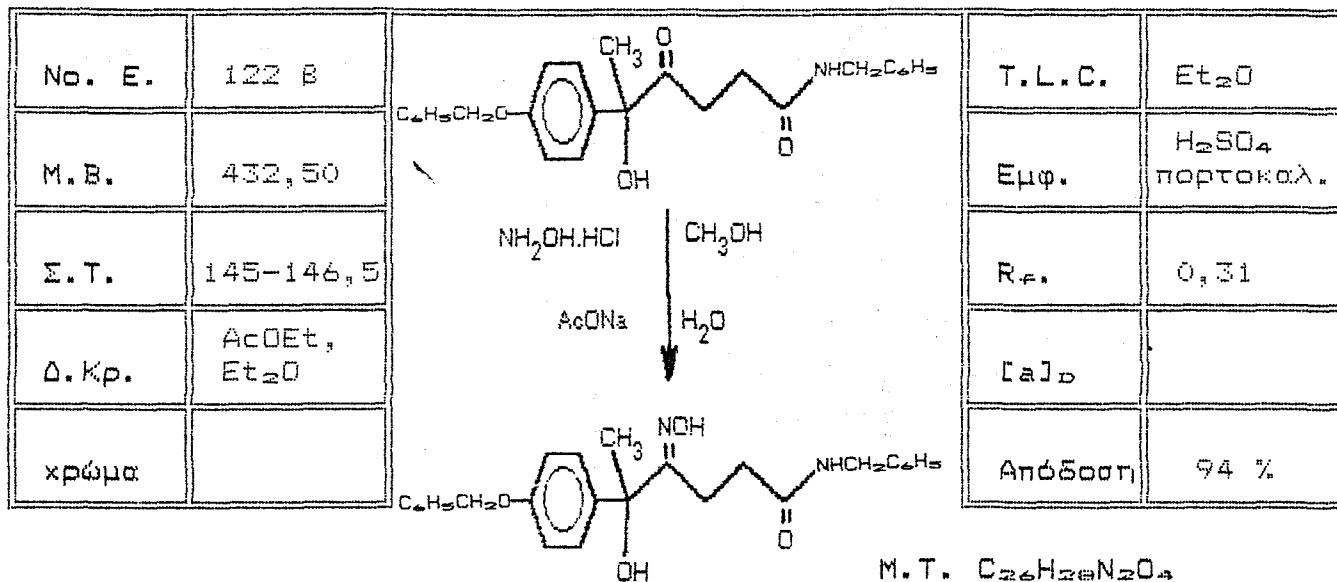
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 74,79 | 6,52 | 3,36 | 15,33 | |
| | ΠΕΙΡ. | 74,67 | 6,66 | 3,28 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμίδιο του 4-υδροξυλιμνο-5-υδρο-
οξυ-5-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-εξανικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

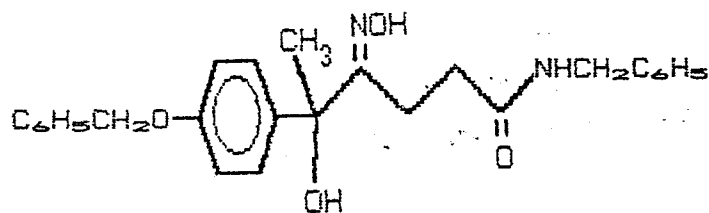


ΜΕΘΟΔΟΣ :

Διάλυμα 1g κετόνης σε 25ml CH₃OH θερμαίνεται στους 55-60° C και σε αυτό προστίθενται 2,88g NH₂OH·HCl και 5,25g AcONa·3H₂O διαλυμένα σε 20ml H₂O. Μετά μία περίπου ώρα αρχίζει ο σχηματισμός λευκού ιζήματος οξίμης. Η ανάδευση συνεχίζεται για 2 επιπλέον ώρες και το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση και ανακρυσταλλώνεται από AcOEt/Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | IR | |
|-----------------------------------|---------------------|--------|----------------------------------|------------------------------|--|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| =N-OH | 9,88 s | | NO-H | 3560 | | | |
| a-C ₆ H ₅ - | 7,35 s | | N-H | 3425 | | | |
| b-C ₆ H ₅ - | 7,20 s | | O-H | 3280 | | | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,35/6,90 dd | J=8,8 | C=C-H | 3020 | | | |
| -CO-NH | 6,10 t | J=6,0 | C=C | 1600, 1510 | | | |
| HO- | 5,55 br. | | C=C-O | 1235, 1015 | | | |
| PhCH ₂ O- | 5,10 s | | C-O | 1140 | | | |
| PhCH ₂ N- | 4,35 d | J=6,0 | N-O | 945 | | | |
| H ₂ | 3,00 m | | -C ₆ H ₄ - | 835 | | | |
| H ₃ | 2,20 m | | C ₆ H ₅ - | 740, 690 | | | |
| H ₆ | 1,60 s | | | | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 72,20 | 6,52 | 6,48 | 14,80 | |
| | ΠΕΙΡ. | 72,38 | 6,67 | 6,57 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμίδιο του 4-ακετοξυμινο-5-υδρο-
ξυ-5-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-εξονικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

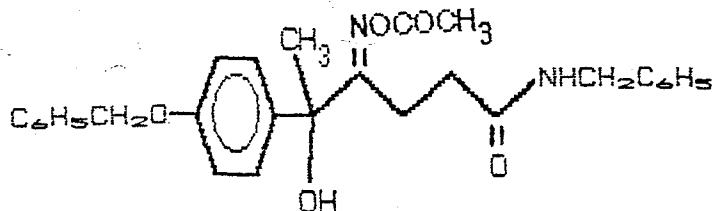
| | | | | |
|--------|-------------------|---|------------------|---|
| No. E. | 123 β | <p align="center">M.T. C₂₆H₃₀N₂O₅</p> | T.L.C. | AcOEt 6 Et ₂ O 4 |
| M.B. | 474,54 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφέ/μπες |
| Σ.Τ. | 109-111 | | R _F . | 0,27 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 95 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 30ml CH₂Cl₂ προστίθενται 2g οξίμης και στο προκύπτον αιώρημα προστίθενται 0,58g Ac₂O, 0,45g πυριδίνης και αρκετοί κρύσταλλοι DMAP. Μετά 5 min το διάλυμα διαυγάζεται και μετά άλλα 15 min πιστοποιείται με TLC το τέλος της αντίδρασης. Ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂, έκπλύσεις της οργανικής στιβάδας με δ. HCl 0.01 N προς απομάκρυνση της πυριδίνης και της DMAP, ξήρανση με MgSO₄, συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό και κρυστάλλωση του προϊόντος από Et₂O υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



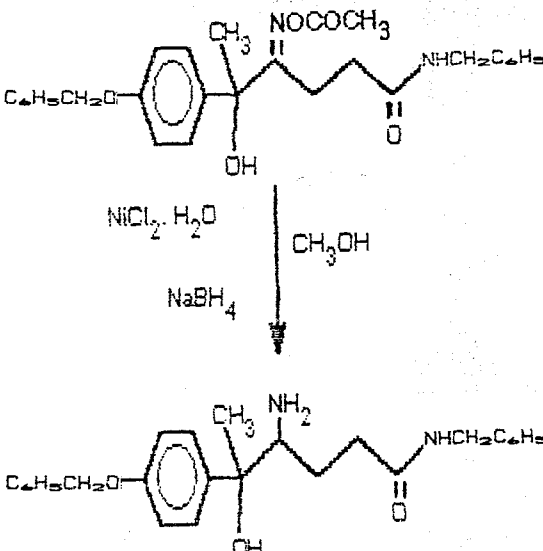
| ¹ H NMR | | 60 MHz | CDCl ₃ | | IR | |
|-----------------------------------|---------------------|--------|-------------------|----------------------------------|------------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| a-C ₆ H ₅ - | 7,32 | s | | O-H, N-H | 3325 | |
| b-C ₆ H ₅ - | 7,28 | s | | C ² C-H | 3040 | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,35/6,90 | dd | J=9,0 | NO-C=O | 1755 | |
| -CO-NH- | 6,05 | br. | | C=N, N-C=O | 1675, 1650 | |
| HO- | 5,00 | br. | | C=C | 1610, 1510 | |
| PhCH ₂ O- | 4,95 | s | | C ² C-O | 1245, 1015 | |
| PhCH ₂ N- | 4,32 | d | | C-O | 1110 | |
| H ₂ , H ₃ | 2,50 | m | | -C ₆ H ₄ - | 845 | |
| -COOCH ₃ | 2,18 | s | | C ₆ H ₅ - | 735, 690 | |
| H ₆ | 1,72 | s | | | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

N-βενζυλαμιδίο του 4-αμινο-5-υδροξυ-5-(
-(π-βενζυλοξυφαινυλ)-εξανικού οξέος.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

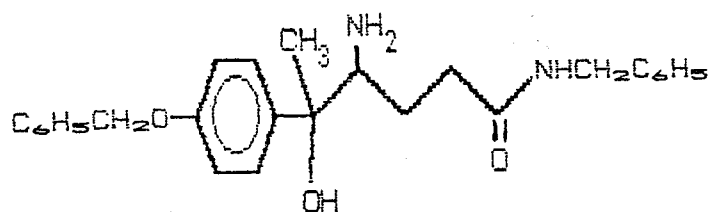
| | | | | |
|--------|---|---|------------------|--------------------------------|
| No. Ε. | 124 Β |  <p style="text-align: center;">M.T. C₂₆H₃₀N₂O₃</p> | T.L.C. | AcOEt 6 Hex. 1 MeOH 1 |
| M.B. | 418,52 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ |
| Σ.Τ. | 129-131 | | R _f . | 0,11 |
| Δ.Κρ. | CH ₃ OH Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 52 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

2,2g αρχικής ύλης διαλύονται σε 80ml CH₃OH και ακολουθεί προσθήκη, 2,65g NiCl₂·6H₂O, ψύξη στους -10° C, και τμηματική προσθήκη 1,75g NaBH₄. Μετά από 4 ώρες το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε 100ml AcOEt και 50ml κορ. δ. NaCl, η οργανική στιβάδα κατεργάζεται με δ. HCl 2,0 N και τα οργανικά παραπροϊόντα απομακρύνονται με εκχύλιση της υδατικής στιβάδος με Et₂O. Μετά προστίθεται δ. NaOH 2,0 N μέχρι αλκαλικού pH και παραλαμβάνεται το προϊόν με AcOEt. Ακολουθεί ξήρανση με MgSO₄, συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό, έκπλυση του υπολείματος με Et₂O και κρυστάλλωση του προϊόντος από CH₃OH/Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|-----------------------------------|---------------------|--------|-------------------|----------------------------------|------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| a-C ₆ H ₅ - | 7,35 | s | | NH | 3360 |
| b-C ₆ H ₅ - | 7,22 | s | | OH | 3280 |
| -C ₆ H ₄ - | 7,32/6,93 | dd | | C≡C-H | 3060 |
| -CO-NH- | 6,65 | br. | | -NH-C=O | 1665 |
| PhCH ₂ O- | 4,98 | s | | C≡C | 1600, 1510 |
| HO- | 4,26 | br. | | C≡C-O | 1250, 1035 |
| H ₄ | 3,26 | m | | C-O | 1095 |
| H ₂ , H ₃ | 2,28 | m | | C ₆ H ₅ - | 835 |
| -NH ₂ | 1,87 | br. | | -C ₆ H ₄ - | 745, 690 |
| CH ₃ - | 1,54 | s | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 74,61 | 7,22 | 6,70 | 11,47 | |
| | ΠΕΙΡ. | 74,31 | 7,38 | 6,85 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

α-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-

-φουρφουραλκοόλη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|----------------------------|--|------------------|---|
| Νο. Ε. | Φ-2 | | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 234,24 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ μαύρο |
| Σ.Τ. | 60,5-62 | | R _F . | 0,54 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O, Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | κίτρινο | | Απόδοση | ποσοτική |

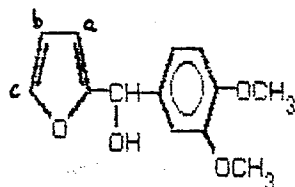
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Διάλυμα 62,5ml φουρανίου* σε 200ml άνυδρο Et₂O, υπό ατμόσφαιρα N₂ (ελάχιστη-περιοδική παροχή) και ηπιότατη ανάδευση, ψύχεται στους -10° C. Ακολουθεί η προσθήκη 250ml n-BuLi 15% στάγδην και έτσι ώστε η θερμοκρασία του διαλύματος να μην υπερβεί τους -5° C, μετά το διάλυμα αφήνεται να πάρει τη θερμοκρασία περιβάλλοντος και διατηρείται έτσι για 1,5 περίπου ώρες, οπότε καταβυθίζεται ποσοτικά το λευκό φουρουλολίθιο. Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται εκ νέου στους -10° C και προστίθενται στάγδην 200ml άνυδρο THF περιέχον 41,5g αλδεΐδης, έτσι ώστε η θερμοκρασία να μην ξεπεράσει τους -2° C. Η ανάδευση συνεχίζεται για 2,5 περίπου ώρες και ακολουθεί υδρόλυση με 400ml ψυχρού H₂O, εκχύλιση με 3x150ml Et₂O, εξαλάττωση με κορ. δ. NaCl, ξήρανση με MgSO₄ και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό. Το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Προσφάτως οπασταγμένο.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------------------|------------------------------|--|
| H | χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| H _a | 7,40 m | | O-H | 3440 | |
| H ₂ | 7,05 s | | C=C-H | 3020 | |
| H ₅ , H ₆ | 6,90 s | | CH ₃ - | 2960, 2870 | |
| H _c | 6,30 m | | C=C | 1600, 1510 | |
| H _b | 6,10 m | | C=C-O | 1260, 1025 | |
| -CH- | 5,85 s | | C-O | 1135 | |
| CH ₃ O- | 3,88 s | | C ₄ H ₃ O- | 882 , 745 | |
| HO- | 3,75 br. | | C ₆ H ₅ - | 810 | |

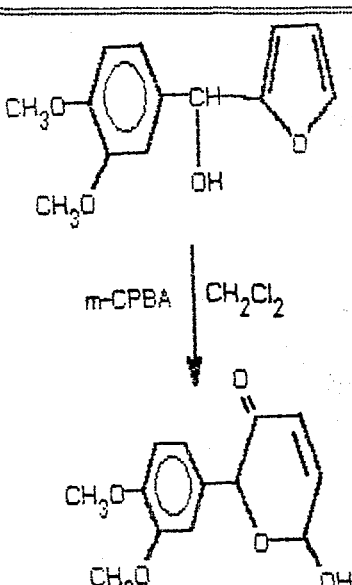
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-6-υδροξυ-

-2H-πυραν-3(4H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

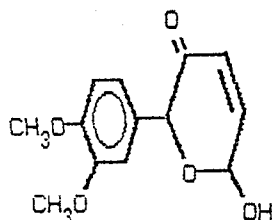
| | | | | |
|--------|----------------------------|---|---|---|
| Νο. Ε. | 129 |  | T.L.C. | Et ₂ O |
| Μ.Β. | 250,24 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καφεκίτρ. |
| Σ.Τ. | 108-110 | | R _F . | 0,31 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O, Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | υπόλευκο | | Απόδοση | 79 % |
| | | | M.T. C ₁₃ H ₁₄ O ₅ | |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

10g φουρφουριλαλκοόλης διαλύονται σε 150ml CH₂Cl₂ και προστίθενται σε μικρές δόσεις 15g m-CPBA (80%), υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 8-15° C. Η αντίδραση συνεχίζεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, με έντονη ανάδευση για περίπου 3 ώρες. Κατόπιν το διάλυμα ψύχεται στους -10° C και με διήθηση απομακρύνεται το σχηματισθέν m-CBA. Η περίσσεια του οξειδωτικού καταστρέφεται με διάλυμα KI 10% η δε περίσσεια του ιωδίου με διάλυμα Na₂S₂O₅. Η οργανική στιβάδα αφού εκπλυθεί με κορ. δ. NaHCO₃ μέχρι pH=7, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ 60 MHz | | CDCl_3 | | <u>IR</u> | |
|--------------------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|------------|
| H | Χημ. Μ. (δ)/Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | |
| $-\text{C}_6\text{H}_3-$ | 6,85 | s | | O-H | 3380 |
| H_5 | 6,90 | dd | $J_{5,6}=3,0$ | C=C-H | 3080 |
| H_4 | 6,20 | d | $J_{4,5}=10,0$ | C=C-H | 3030 |
| H_6 | 5,70 | d | $J_{4,6} 0$ | C=O | 1690 |
| H_2 | 5,50 | s | | C=C | 1640 |
| HO- | 4,25 | br. | | C=C | 1600, 1525 |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,88 | s | | C=C-O | 1270, 1040 |
| | | | | C-O | 1145 |
| | | | | $-\text{C}_6\text{H}_3-$ | 810 |

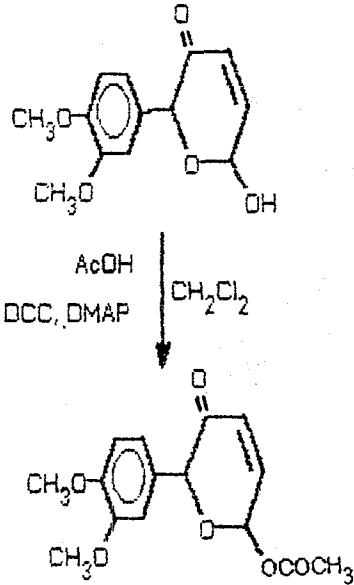
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|---|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 62,39 | 5,64 | | 31,97 | |
| | ΠΕΙΡ. | 62,50 | 5,53 | | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-6-ακετοξυ-
-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|---------------------------|---|------------------|---|
| No. Ε. | 130 |  <p>M.T. C₁₅H₁₄O₆</p> | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 292,28 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ κίτρινη |
| Σ.Τ. | 94-95 | | R _F . | 0,47 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 90 % |

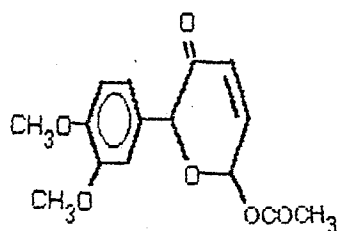
ΜΕΘΟΔΟΣ :

20g αρχικής ύλης διαλύονται σε 150ml άνυδρου CH₂Cl₂, ακολουθεί προσθήκη 5,76g AcOH 0,98g DMAP, ψύξη του διαλύματος στους 0° C και σταδιακή προσθήκη 20ml δ. CH₂Cl₂ περιέχον 18,16g DCC. Το μίγμα της αντίδρασης μετά από 1,5 ώρες ανάδευσης σε θερμοκρασία περιβάλλοντος διηθείται προς απομάκρυνση της DCU και το διήθημα εκκυλίζεται με CH₂Cl₂, εκπλένεται με κορ. δ. NaHCO₃, εξαλαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O/Hex. υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τις 2-μονοϋποκατεστημένες 2H-πυραν-3(6H)-όνες οι οποίες είναι πολύ ευαίσθητες στο βασικό περιβάλλον.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ 60 MHz | | CDCl_3 | | <u>IR</u> | |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ)/Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | |
| $-\text{C}_6\text{H}_5-$ | 6,90 s | | C=C-H | 3090 | |
| H_5 | 6,95 dd | $J_{5,6}=3,0$ | C=C-H | 3025 | |
| H_6 | 6,65 d | $J_{4,6} 0$ | O-C=O | 1740 | |
| H_4 | 6,30 d | $J_{4,5}=10,0$ | C=C-C=O | 1695 | |
| H_2 | 5,45 s | | C=C | 1615 | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,88 s | | C=C | 1600, 1515 | |
| $\text{CH}_3-\text{C=O}$ | 2,12 s | | C=C-O | 1230, 1025 | |
| | | | C-O | 1155 | |
| | | | $-\text{C}_6\text{H}_5-$ | 810 | |

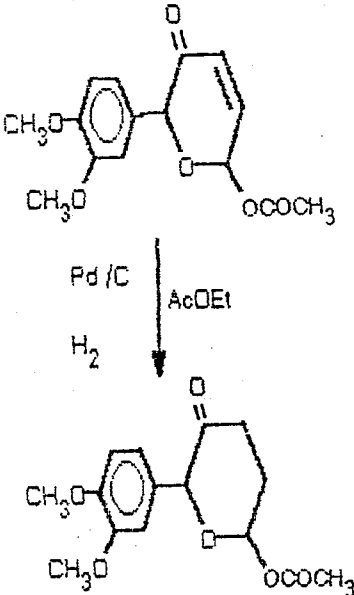
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|---|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 61,64 | 5,52 | | 32,84 | |
| | ΠΕΙΡ. | 61,38 | 5,38 | | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-6-ακετοξυ-
-τετραϋδρο-2H-πυραν-3(6H)-όνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

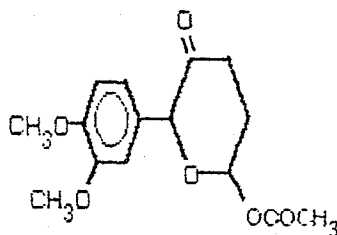
| | | | | |
|--------|---------------------------|--|------------------|---|
| Νο. Ε. | 131 |  <p>M.T. C₁₅H₁₈O₄</p> | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.B. | 294,29 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ μαύρη/μωβ |
| Σ.Τ. | 90-92 | | R _F . | 0,48 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 96 % |

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε 100ml AcOEt διαλύονται 5g αρχικής ουσίας και προστίθενται 0,5g καταλύτη Pd/C 10%. Το μίγμα υδρογονώνεται σε συσκευή Parr, υπό πίεση 10 psi, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Μετά 30min το διάλυμα διηθείται από Celite, ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό και το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O/Hex. υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| $^1\text{H NMR}$ | | 60 MHz | | CDCl_3 | | IR | |
|---------------------------------|---------------------|--------|---------------|-----------------------------------|------------|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm^{-1}) | | | |
| $-\text{C}_6\text{H}_3-$ | 6,92 | s | | $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 3020 | | |
| H_b | 6,50 | t | $J_{b,c}=4,2$ | $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ | 1740 | | |
| H_c | 5,25 | s | | $\text{C}=\text{O}$ | 1725 | | |
| $\text{CH}_3\text{O}-$ | 3,90 | s | | $\text{C}\equiv\text{C}$ | 1600, 1515 | | |
| H_d, H_e | 2,70-2,40 | m | | $\text{C}\equiv\text{C}-\text{O}$ | 1260, 1025 | | |
| $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ | 2,13 | s | | $\text{C}-\text{O}$ | 1140 | | |
| | | | | $-\text{C}_6\text{H}_3-$ | 825 | | |

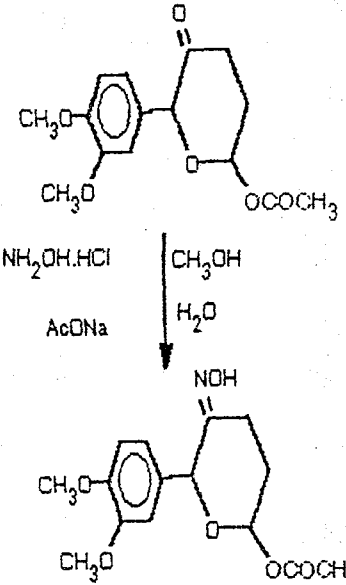
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|---|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 61,22 | 6,16 | | 32,62 | |
| | ΠΕΙΡ. | 61,29 | 6,02 | | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

οξίμη της 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-6-ακε-
-τοξυ-τετραϋδρο-2H-πυραν-3(6H)-όνης.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-------------------|---|--------------|-------------------|
| No. E. | 132 |  <p>M.T. $C_{15}H_{19}NO_6$</p> | T.L.C. | Et_2O |
| M.B. | 309,31 | | Εμφ. | H_2SO_4 καφέ |
| Σ.Τ. | 163-165 | | R_f . | 0,51 |
| Δ.Κρ. | Et_2O , Hex. | | $[\alpha]_D$ | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 84 % |

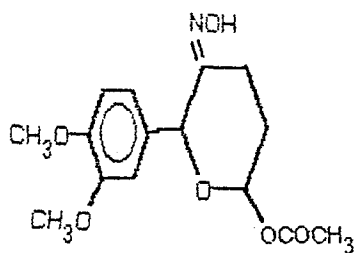
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε διάλυμα 3,5g κετόνης σε 50ml CH_3OH προστίθενται υπό ανάδευση 4,0g $NH_2OH \cdot HCl$ και 7,2g $AcONa \cdot 3H_2O$ διαλυμένα στον ελάχιστο όγκο H_2O . Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους $55-60^\circ C$ και αναδεύεται για 1 ώρα οπότε με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης*. Υπό τις συνθήκες αυτές η οξίμη έχει καταβυθισθεί ποσοτικά, έτσι μετά από ψύξη του διαλύματος παραλαμβάνεται με διήθηση και ανακρυσταλλώνεται με $Et_2O/Hex.$.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Το χρώμα του διαλύματος είναι κίτρινο. Εάν η αντίδραση συνεχισθεί πέραν της 1 ώρας τότε το διάλυμα γίνεται πράσινο και αρχίζει ο σχηματισμός παραπροϊόντων.

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| $^1\text{H NMR}$ | | 60 MHz | | CDC1 ₃ | IR | |
|----------------------------------|---------------------|--------|----------------------------------|------------------------------|----|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| N-OH | 9,90 | br. | O-H | 3250 | | |
| -C ₆ H ₃ - | 6,90 | s | C=C-H | 3010 | | |
| H _b | 6,35 | t | O-C=O | 1750 | | |
| H _a | 5,45 | s | C=C | 1600, 1520 | | |
| CH ₃ O- | 3,95 | s | C=C-O | 1240, 1015 | | |
| H _c | 2,80 | m | C-O | 1140 | | |
| CH ₃ -C=O | 2,15 | s | -C ₆ H ₃ - | 805 | | |
| H _d | 2,10 | m | | | | |

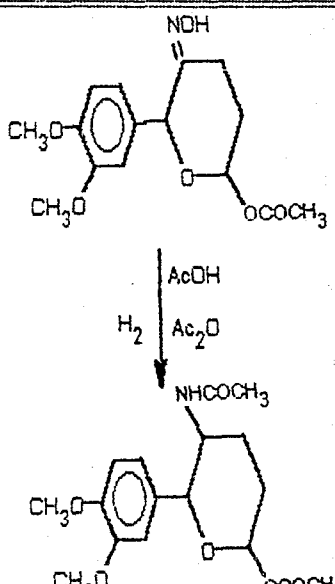
| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 58,24 | 6,19 | 4,53 | 31,04 | |
| | ΠΕΙΡ. | 58,11 | 6,07 | 4,83 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Οξικός [3-ακετυλαμινο-2-(3,4-διμεθοξυφαι-
νυλ) 1-τετραϋδρο-2H-πυραν-2-υλ-εστέρας.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------------------|---|------------------|---|
| No. Ε. | 133 |  | T.L.C. | AcOEt 8 Hex. 2 MeOH 1 |
| M.B. | 337,36 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ καστανο- πράσινη |
| Σ.Τ. | 186-187 | | R _F . | 0,37 |
| Δ.Κρ. | AcOEt, Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 78 % |

M.T. C₁₇H₂₃NO₆

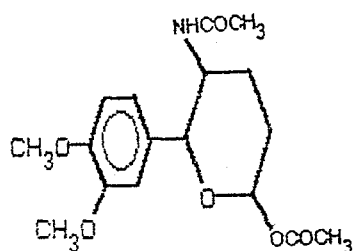
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Διάλυμα 1g οξίμης σε 10ml AcOH και 30ml Ac₂O υδρογονώνεται σε συσκευή Parr, με 0,1g καταλύτη Pd/C και πίεση 30 psi για 1,5 ώρες. Το διάλυμα διηθείται από Celite και το διήθημα συμπυκνώνεται* υπό κενό. Το αμίδιο κρυσταλλώνει από AcOEt/Et₂O με ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

* Η συμπύκνωση διευκολύνεται δια προσθήκης ποσοτήτων τολου-
λίου.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| ¹ H NMR | | 60 MHz | CDCl ₃ | IR | |
|----------------------------------|---------------------|--------|-------------------|----------------------------------|------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| -C ₆ H ₃ - | 6,85 | s | | N-H | 3310, 1540 |
| H ₆ | 6,22 | m | | C=C-H | 3020 |
| H ₂ | 5,15 | d | J=1,8 | O-C=O | 1750 |
| -CO-NH- | 4,35 | br. | | N-C=O | 1640 |
| CH ₃ O- | 3,82 | s | | C=C | 1595, 1515 |
| H ₃ | 2,95 | m | | C=C-O | 1240, 1030 |
| a CH ₃ - | 2,15 | s | | C-O | 1130 |
| H ₄ , H ₅ | 2,10 | m | | -C ₆ H ₃ - | 820 |
| b CH ₃ - | 1,95 | s | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 60,52 | 6,87 | 4,15 | 28,46 | |
| | ΠΕΙΡ. | 60,40 | 6,79 | 4,19 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

N-[2-υδροξυ-6-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)]-
-τετραύδρο-2H-πυραν-5-υλ-ακεταμίδιο.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

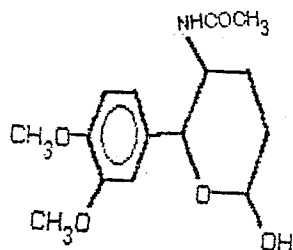
| | | | | |
|--------|----------------------------------|--|------------------|--|
| No. Ε. | 134 | | T.L.C. | AcOEt 8 Hex. 2 MeOH 1 |
| M.B. | 295,33 | | R _F . | H ₂ SO ₄ κόκκινη μώβ |
| Σ.Τ. | 124-126 | | R _F . | 0,24 |
| Δ.Κρ. | MeOH, Et ₂ O, Hex. | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 93 % |

M.T. C₁₅H₂₁NO₅ΜΕΘΟΔΟΣ :

0,8g αρχικής ύλης διαλύονται σε 80ml άνυδρης CH₃OH, το διάλυμα ψύχεται στους 0° C και προστίθενται 0,026g CH₃ONa. Μετά από 1 ώρα διαπιστώνεται (με TLC) το τέλος της αντίδρασης και το διάλυμα εξουδετερώνεται δια προσθήκης AcOH και συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε CHCl₃, διηθείται (προς απομάκρυνση του AcONa) και συμπυκνώνεται εκ νέου. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται (δύς) από MeOH/Et₂O/Hex..

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Σ Υ Ν Τ Α Κ Τ Ι Κ Ο Σ Τ Υ Π Ο Σ



| <u>¹H NMR</u> 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|-------|----------------------------------|------------|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | |
| -C ₆ H ₅ - | 6,90 | s | | N-H | 3320 |
| H _a | 6,20 | t | | O-H | 3260 |
| H _b | 5,35 | d | J=2,0 | C=C-H | 3065 |
| -CO-NH- | 4,90 | br. | | N-C=O | 1635 |
| OH | 4,28 | br. | | C=C | 1610, 1515 |
| CH ₃ O- | 3,90 | s | | C=C-O | 1260, 1020 |
| H _c | 3,35 | m | | C-O | 1135 |
| H _d , H _e | 1,85 | m | | -C ₆ H ₅ - | 805 |
| CH ₃ -C=O | 1,85 | s | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 61,00 | 7,17 | 4,74 | 27,09 | |
| | ΠΕΙΡ. | 60,76 | 7,33 | 4,81 | | |

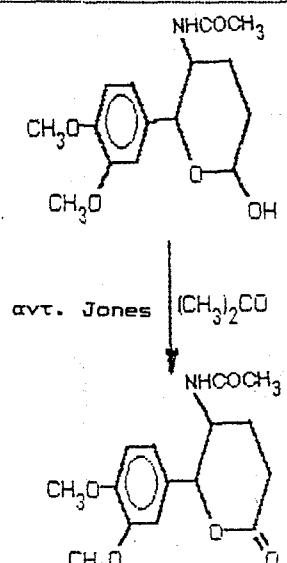
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

5-ακετυλαμινο-6-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-

-δ-βαλερολακτόνη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-------------------|---|------------------|---|
| No. E. | 135 |  | T.L.C. | AcOEt 8 Hex. 2 MeOH 1 |
| M.B. | 293, 31 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ κίτρινο- πράσινη |
| Σ.Τ. | 154-155 | | R _F . | 0,52 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 93 % |

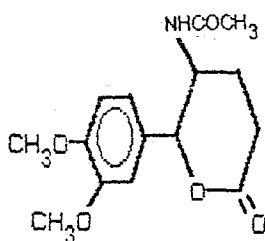
M.T. C₁₅H₁₉NO₅

ΜΕΘΟΔΟΣ :

0,5g αρχικής ουσίας διαλύονται σε 80ml ακετόνης. Διατηρώντας τη θερμοκρασία μεταξύ 7-10^o C προστίθενται σταγόδην 0,50ml αντιδραστήριο Jones. Η ανάδευση συνεχίζεται για 30 ακόμη λεπτά και κατόπιν το διάλυμα ψύχεται και με απόχυση διαχωρίζεται η οργανική στιβάδα (κίτρινη), η οποία συμπυκνώνεται μέχρι μικρού όγκου και αφού προστεθεί AcOEt εκπλένεται με H₂O, εξολαττώνεται με κορ. δ. NaCl, ξηραίνεται με MgSO₄ και συμπυκνώνεται υπό κενό. Η λακτόνη κρυσταλώνει από Et₂O με ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|----------------------------------|---------------------|--------|-------|----------------------------------|------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | | |
| -C ₆ H ₅ - | 7,33-6,95 | m | | N-H | 3320 | | |
| H ₂ | 6,91 | t | J=6,5 | C=C-H | 3080 | | |
| -CO-NH- | 5,78 | br. | | O-C=O | 1740 | | |
| CH ₃ O- | 3,98 | s | | N-C=O | 1670 | | |
| H ₃ | 2,76 | m | | C=C | 1585, 1505 | | |
| CH ₃ -C=O | 2,58 | s | | C=C-O | 1260, 1010 | | |
| H ₃ , H ₄ | 2,45 | m | | C-O | 1120 | | |
| | | | | -C ₆ H ₅ - | 810 | | |

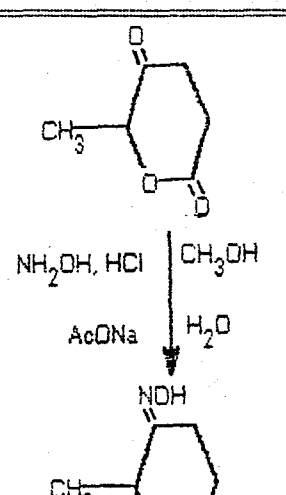
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| | | 61,42 | 6,53 | 4,78 | 27,27 | |
| | ΠΕΙΡ. | 61,21 | 6,63 | 4,65 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

γ-υδροξυϊμινο-δ-μεθυλ-ε-βαλερολακτόνη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-------------------|---|------------------|--|
| No. Ε. | 136 |  | T.L.C. | Et ₂ O |
| M.Β. | 143,14 | | Εμφ. | H ₂ SO ₄ μπεζ |
| Σ.Τ. | 119-121 | | R _F . | 0,50 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 84 % |

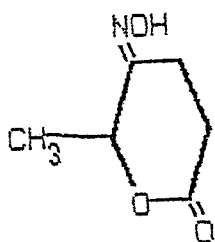
M.T. C₆H₉NO₃

ΜΕΘΟΔΟΣ :

Σε διάλυμα 1,4g κετόνης σε 40ml CH₃OH προστίθεται διάλυμα 25ml H₂O περιέχον 2,58g NH₂OH·HCl και 4,65g AcONa·3H₂O. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 55-60° C και διατηρείται υπό ανάδευση για 1,5 ώρες, κατόπιν εξατμίζεται μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα εκκυλίζεται με AcOEt, ξηραίνεται με MgSO₄, συμπυκνώνεται ο διαλύτης υπό κενό και το προϊόν κρυσταλλώνει από Et₂O υπό ψύξη.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|---------------------------------|-------------|--------|--------|-------------------|------------------------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) | Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| -N-OH | 8,90 | br. | | O-H | 3280 | | |
| H ₆ | 5,09 | q | J=6,9 | CH ₂ | 2980, 2940 | | |
| H ₃ , H ₄ | 2,80 | m | | O-C=O | 1740 | | |
| CH ₃ - | 1,57 | d | J=6,9 | C-O | 1085 | | |
| | | | | N-O | 935 | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 50,34 | 6,34 | 9,79 | 33,53 | |
| | ΠΕΙΡ. | 50,56 | 6,31 | 9,98 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

5-[α-(π-μεθοξυφαινυλ)]-αιθυλ-

-2-πυρρολιδινόνη.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-----------------------------|--|------------------|-----------------------------|
| Νο. Ε. | 137 α | | T.L.C. | AcOEt 4 Hex. 1 MeOH 1 |
| M.B. | 219,28 | | Εμφ. | θαλ. I ₂ ή UV |
| Σ.Τ. | 96-97,5 | | R _F . | 0,37 |
| Δ.Κρ. | AcOEt, Et ₂ O | | [α] _D | Λευκό |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 82 % |

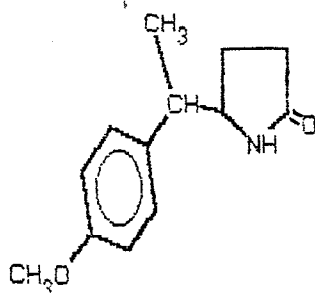
M.T. C₁₃H₁₇NO₂ΜΕΘΟΔΟΣ :

Διάλυμα 1g οξίμης σε 10 ml Ac₂O και 30 ml Ac₂O υδρογονώνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, πίεση 30 psi με καταλύτη 0,1 g Pd/C (10%). Μετά από 4 ώρες, με TLC, διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης. Ακολουθεί διήθηση από Celite, συμπύκνωση υπό κενό μέχρι μικρού όγκου εκχύλιση με AcOEt, εξουδετέρωση με κορ. δ. NaHCO₃ ξήρανση με MgSO₄, εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και κρυστάλλωση του προϊόντος υπό ψύξη από AcOEt / Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Η εξάτμιση υπό κενό του Ac₂O/AcOH διευκολύνεται δια προσθήκης τολουολίου, γιατί σχηματίζεται αζεοτροπικό ελαχίστου.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 300 MHz | | CDCl ₃ | <u>IR</u> | |
|----------------------------------|--------------------|---------|-------|--------------------------------|------------|--|
| H | χημ. Μ. (δ) /Μορφή | J (Hz) | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| -C ₆ H ₄ - | 7,10/6,85 | dd | J=8,7 | N-H | 3220 | |
| -CO-NH- | 5,70 | br. | | C≡C-H | 3080 | |
| CH ₃ O- | 3,78 | s | | NH-C=O | 1690 | |
| H _β | 3,73 | m | | C=C | 1610, 1515 | |
| -CH- | 2,59 | m | | C=C-O | 1240, 1040 | |
| H _α | 2,29 | m | | C-O | 1120 | |
| H _γ | 1,86 | m | | -C ₆ H ₄ | 835 | |
| CH ₃ - | 1,24 | d | J=7,1 | | | |

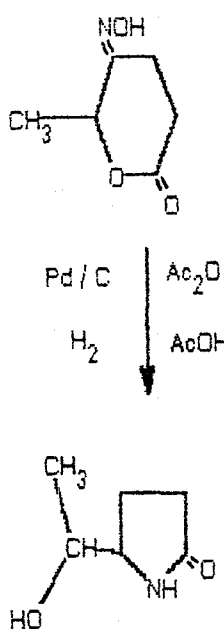
| ΑΝΑΛΥΣΗ | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|------|-------|---|
| | ΘΕΩΡ. | 71,20 | 7,82 | 6,39 | 14,59 | |
| | ΠΕΙΡ. | 71,31 | 8,00 | 6,21 | | |

| ΦΑΣΜΑ ΜΑΖΗΣ (EI, 70 eV, Mat CH-5) | | | | |
|-----------------------------------|-------------------|-----------|------|-----------|
| m/z | | % ΒΑΣΙΚΗΣ | m/z | % ΒΑΣΙΚΗΣ |
| 220 | M ⁺ +1 | 0,9 | 105 | 13,4 |
| 219 | M ⁺ | 3,2 | 91 | 5,1 |
| 136 | | 35,2 | 86 | 53 |
| 135 | | 100 | 77 | 5,6 |
| 121 | | 4,9 | 41,5 | 16,4 |
| 112 | | 25,1 | | |

ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

5-(α-υδροξυ-αιθυλο)-2-πυρρολιδινόνη

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

| | | | | |
|--------|-------------------|--|------------------|-----------------------------|
| No. E. | 137 B |  | T.L.C. | AcOEt 4 Hex. 1 MeOH 1 |
| M.B. | 129,16 | | Εμφ. | Θαλ. I ₂ |
| Σ.Τ. | 85-86,5 | | R _F . | 0,31 |
| Δ.Κρ. | Et ₂ O | | [α] _D | |
| Χρώμα | Λευκό | | Απόδοση | 84 % |

M.T. C₆H₁₁NO₂

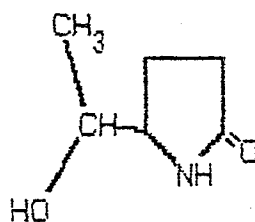
ΜΕΘΟΔΟΣ :

Διάλυμα 1g οξίμης σε 10 ml Ac₂O και 30 ml Ac₂O υδρογονώνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, πίεση 30 psi με καταλύτη 0,1 g Pd/C (10%). Μετά από 4 ώρες, με TLC, διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης. Ακολουθεί διήθηση από Celite, συμπύκνωση* υπό κενό μέχρι μικρού όγκου εκχύλιση με AcOEt, εξουδετέρωση με κορ. δ. NaHCO₃, ξήρανση με MgSO₄, εξάτμιση του διαλύτη και κρυστάλλωση του προϊόντος υπό ψύξη από Et₂O.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Η εξάτμιση του Ac₂O/AcOH διευκολύνεται δια προσθήκης τολουολίου.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ



| <u>¹H NMR</u> | | 60 MHz | | CDCl ₃ | | <u>IR</u> | |
|--------------------------|---------------------|--------|-------|-------------------|------------------------------|-----------|--|
| H | Χημ. Μ. (δ) / Μορφή | J (Hz) | | ΟΜΑΔΑ | ΑΠΟΡΡΟΦ. (cm ⁻¹) | | |
| -CO-NH- | 6,60 | br. | | O-H | 3420 | | |
| HO- | 4,25 | br. | | N-H | 3240 | | |
| H _B , -CH- | 3,78 | m | | CH ₃ | 2980, 2940, 2850 | | |
| H ₃ | 2,24 | m | | -N-C=O | 1685 | | |
| H ₄ | 1,78 | m | | C-O | 1105 | | |
| CH ₃ - | 1,18 | d | J=6,3 | | | | |

| | | C | H | N | O | S |
|---------|-------|-------|------|-------|-------|---|
| ΑΝΑΛΥΣΗ | ΘΕΩΡ. | 55,79 | 8,59 | 10,85 | 24,77 | |
| | ΠΕΙΡ. | 55,86 | 8,43 | 10,94 | | |

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ :

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Η παρούσα διατριβή είναι μια έρευνα με ορισμένους στόχους που πραγματεύεται τη σύνθεση ενώσεων με βιολογικό ενδιαφέρον, αποτελείται δε από τρεις ενότητες.

Στην πρώτη γίνεται μια συνοπτική βιβλιογραφική επισκόπηση των θεμάτων που σχετίζονται με το περιεχόμενο της εργασίας. Στη δεύτερη παρουσιάζονται αναλυτικά, τόσο ο σκοπός της διατριβής όσο και οι διεξαχθείσες εργασίες. Στη τρίτη παραθέτονται τα πειραματικά αποτελέσματα και η βιβλιογραφία.

Ειδικότερα το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται στις 6-υδροξυ-2H-πυραν-3(6H)-όνες, στην ονοματολογία, στη στερεοχημεία και στους τρόπους παρασκευής τους. Επίσης στη χρησιμότητά τους ως κοκκιδιοστατικά, μυκητοκτόνα, αντιμικροβιακά αλλά ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση σακχάρων, φερομονών, αντιβιοτικών κ.λ.π..

Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στις αντιδράσεις 1,4-προσθήκης που δίνουν οι 2H-πυραν-3(6H)-όνες (με διάφορα πυρηνόφιλα) και στη στερεοχημεία των προϊόντων τους.

Το τρίτο κεφάλαιο περιλαμβάνει και μία συνοπτική παρουσίαση των ανοσοβιοδιεγερτών και ειδικότερα του μιουραμυλδιπεπτιδίου (MDP).

Το τέταρτο κεφάλαιο αναφέρεται στις συμπαθομιμητικές αμίνες, τη σχέση δομής δραστηριότητας των και στις κλινικές τους χρήσεις. Επίσης αναφέρεται στους νευροδιαβιβαστές, στο μηχανισμό δράσης τους, στις κατεχολαμίνες και στο γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA).

Το πέμπτο κεφάλαιο αναφέρεται στους στόχους της διατριβής:

Το έκτο κεφάλαιο αναφέρεται στη σύνθεση των 2H-πυραν-3(6H)-ονών καθώς και των παραγώγων τους τα οποία χρησιμεύουν στη σύνθεση των ενώσεων-στόχων της διατριβής.

Το έβδομο κεφάλαιο αναφέρεται στη σύνθεση των σακχαρυλο-αμινοξέων με 1,4-προσθήκη εστέρων αμινοξέων σε 2H-πυραν-3(6H)-όνες και στη μελέτη της στερεοχημείας της παραπάνω αντιδράσεως. Τα συμπεράσματα μας συνοψίζονται στα εξής:

Όταν ο 6-αλκόξυ-υποκαταστάτης καταλαμβάνει ψευδοαξονική θέση τότε το αμινοξύ εισέρχεται αξονικά η δε αναγωγή του καρβονυλίου δίνει την υδροξυλομάδα σε αξονική θέση. Όταν ο 6-αλκόξυ-υποκαταστάτης καταλαμβάνει ψευδοισημερινή θέση τότε το αμινοξύ εισέρχεται ισημερινά και η αναγωγή δίνει την υδροξυλομάδα επίσης ισημερινή.

Επίσης αναφέρεται στην 1,4-προσθήκη πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων στις παράγωγες των 2H-πυραν-3(6H)-ονών λακτόνες. Τα συμπεράσματα μας συνοψίζονται ως ακολούθως:

Μόνο οι μερκαπτάνες να δίνουν σταθερά προϊόντα προσθήκης. Ο εισερχόμενος υποκαταστάτης προσβάλλει, κυρίως το συζυγή της καρβονυλομάδος άνθρακα και προτιμά τον ισημερινό προσανατολισμό.

Το όγδοο κεφάλαιο αναφέρεται στη σύνθεση προϊόντων, τα οποία συνδιάζουν στο ίδιο μόριο, τα απαραίτητα χαρακτηριστικά του σκελετού των συμπαθομιμητικών αμινών με το νευροδιαβιβαστή GABA. Τα προϊόντα αυτά πιθανόν να παρουσιάζουν αυξημένη συμπαθομιμητική ή νευροδιαβιβαστική δραστηριότητα.

Τέλος στο ένατο κεφάλαιο περιγράφεται μία εύχρηστη και με καλές αποδόσεις μέθοδος για την σύνθεση 5-υποκατεστημένων 2-πυρρολιδινών.

S U M M A R Y

The work described in this thesis may be considered as a mission oriented research, since its target was the synthesis of medicinally interesting compounds. This Thesis consists of nine chapters in three parts.

Part I contains three chapters which serve as an introduction to the following topics.

- a) The chemistry of 2H-pyran-3(6H)-ones.
- b) 1,4-addition (Michael) to 2H-pyran-3(6H)-ones.
- c) Imminostimulants.
- d) Sympathomimetic amines, neurotransmitters.

Part II contains five chapters and deals with the results of the present work. More specifically describes:

i) The synthesis of 2H-pyran-3(6H)-ones derivatives which were used as starting materials.

ii) The synthesis of sugaryl-aminoacids (which may be considered as a new class of compounds of pharmacological interest), by Michael addition of aminoacids to 2H-pyran-3(6H)-ones and subsequent reduction of the carbonyl group, as well as the stereochemical aspects of the addition. In conclusion when 6-methoxy-group has an axial orientation the aminoacid prefers an axial attack and the formed (by reduction) hydroxyl-group is also axially oriented. On the other hand when 6-methoxy-group has an equatorial orientation the aminoacid prefers an equatorial attack and the formed hydroxyl group is also equatorially oriented.

Furthermore the Michael addition of various nucleophiles to the conjugated δ -lactones (which derives by oxidation of 2H-pyran-3(6H)-ones), was examined. From the nucleophiles tested only -SH afford stable products, attacks at 3-carbon and prefers an equatorial orientation.

iii) The synthesis of new sympathomimetic amine analogs with the γ -aminobutyric acid (GABA) moiety incorporated in the same molecule, in order to enhance its biological activity.

iv) A convenient and high yield synthesis of 5-substituted 2-pyrrolidinones via 2H-pyran-3(6H)-ones, via 2H-pyran-3(6H)-ones.

Part III contains the experimental procedures and references.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) ΚΟΥΛΑΔΟΥΡΟΣ Η., Διδακτορική Διατριβή, Α.Γ.Σ.Α., ΑΘΗΝΑ, 1985.
- 2) ΤΣΕΚΟΥΡΑΣ Α., Διδακτορική Διατριβή, Α.Γ.Σ.Α., ΑΘΗΝΑ, 1986.
- 3) α) ΧΑΡΟΥΤΟΥΝΙΑΝ Σ., Διδακτορική Διατριβή, Α.Γ.Σ.Α., ΑΘΗΝΑ, 1987.
β) ΧΟΝΔΡΟΣ Κ., Διδακτορική Διατριβή, Α.Γ.Σ.Α., ΑΘΗΝΑ, 1986.
γ) Georgiadis M., Haroutounian S., Bailar J., J. Heterocyclic Chem., 25, 995, (1988).
- 4) α) Haroutounian S., Georgiadis M., Bailar J., Inorganica Chemica Acta, 124, 137-139, (1986).
β) Georgiadis M., Haroutounian S., Chondros K., Inorganica Chemica Acta, 138, 249-252, (1987).
- 5) ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ-ΚΟΚΟΤΟΥ Β., Διδακτορική Διατριβή, Γ.Π.Α., ΑΘΗΝΑ, 1989.
- 6) Georgiadis M., Trends in Medicinal Chemistry 88, Proceedings of the Xth International Symposium on Medicinal Chemistry, Budapest 1988, Elsevier, 197-215, 1989.
- 7) α) Achmatowicz O. Jr., Bukowski P., Schechner B., Swierzchowska Z., Zamojski A., Tetrahedron, 1973-1996, 1971.
β) Achmatowicz O. Jr., Burzynska M., Polish J. Chem., 53, 265, (1979).

- 8) α) Georgiadis M., Couladouros E., Polissiou M., Filippakis S., Metzafos D., Terzis A., J. Org. Chem., 47, 3054-58, (1982).
- β) Georgiadis M., Chim. chron. New Series, 12, 45-49, (1983).
- 9) Garbish E.W., J. Am. Chem. Soc., 86, 5561, (1964).
- 10) Dobereiner J., Ann., 3, 141, (1832).
- 11) Elming N., Adv. Org. Chem., Vol-2, 67-103, 1960.
- 12) α) Weeks P., Kuhla D., Allingham R., Watson H., Wlodecki B., Carbohyd. Res., 56, 195, (1977).
- β) Weeks P., Brennan T., Brannegan D., Kuhla D., Elliot M., Watson H., Wlodecki B., Breitenbach R., J. Org. Chem., 45, 1109-13, (1980).
- γ) Wiesner K., Tasai T., Sen A., kumar K., Tsubuki M., Helv. Chem. Acta, 66, 2632, (1983).
- 13) Shono T., Matsumura Y., Tetrahedron Lett., 1363, 1976.
- 14) Torii S., Tanaka H., Anoda T., Simizu Y., Chem. Lett., 1976, 495.
- 15) Couladouros E., Georgiadis M., J. Org. Chem., 51, 2725, (1986).
- 16) Lefebvre Y., Tetrahedron Lett., 133, 1972,.
- 17) Lefebvre Y., Laliberte R., Medawar G., J. Med. Chem., 16, 1084-89, (1973).
- 18) Georgiadis M., Lefebvre Y., Chim. Cron. New Series, 12, 45-49, (1983).
- 19) Γεωργιάδης Μ., Προσωπική Επικοινωνία.
- 20) α) Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M., Tetrahedron Lett., 2199-2200, 1977.

8) Piancatelli G., Scettri A., D-Auria M., Synthesis, R 245, 1982.

21) Holder N., Chem. Rev., 82, 287-332, (1982).

22) Evans M., Methods Carbohydr. Chem., 8, 313, (1980).

23) a) Holder N., Fraser-Reid B., Can. J. Chem., 51, 3357, (1973).

8) Fraser-Reid B., Walker D., Tam S., Holder N., Can. J. Chem., 51, 3950, (1973).

24) a) Ferrier R., Prasad N., J. Chem. Soc., (C), 570, 1969.

8) Hard C., Jenkins H., Carbohydr. Res., 2, 240, (1966).

25) Fraser-Reid B., McLean A., Usherwood E., Yunker M., Can. J. Chem., 48, 2877, (1970).

26) a) Hicks D., Fraser-Reid B., Synthesis, 203, 1974.

8) Hanessian H., Tyler P., Chapleur Y., Tetrahedron Lett., 4583, 1981.

27) Ball S., Goodwin T., Morton R., Biochem. J., 42, 516, (1948).

28) Burton J., Overend W., Williams N., J. Chem. Soc., 3433, 1965.

29) Yunker M., Tam S., Hicks D., Fraser-Reid B., Can. J. Chem., 54, 2411, (1976).

30) Drueckhammer D. G., Barbas C. F., Nozaki K., Wong C. H., Wood Y. C., Ciufolini M. A., J. Org. Chem., 53, 1607, (1988).

31) Martin S., Guinn d., Tetrahedron Lett., 25, 5607-5610, (1984).

32) Van Oeveren A., Menge W., Feringa L. B., Tetrahedron Lett., 30, 6427-6430, (1989).

33) α) Martin V. S., Woodard S. S., Katsuki T., Yamada Y., Ikeda M., Sharpless K. B., J. Am. Chem. Soc., 103, 6237, (1981).

β) Gao Y., Hanson R. M., Klunder J. M., Ko S. Y., Masamune H., Sharpless K. B., J. Am. Chem. Soc., 109, 5765, (1987).

34) Kusakabe M., Kitano Y., Kobayashi Y., Sato F., J. Org. Chem., 53, 1587, (1988).

35) Duran D., Kenyon J., J. Chem. Soc., 621, 1936.

36) Waldmann H., Tetrahedron Lett., 30, 3057, (1989).

37) Hauser F., Ellenberger S., Ellenberger W., Tetrahedron Lett., 29, 4939-42, (1988).

38) Fraser-Reid B., McLean A., Userwood E., Yunker M., Can. J. Chem., 48, 2877, (1970).

39) Achmatowicz O. Jr., Burzynska M., Tetrahedron, 38, 3507-13, (1982).

40) Achmatowicz O. Jr., Gryniewicz G., Szechner B., Tetrahedron, 32, 1051-54, (1976).

41) α) Fraser-Reid B., Radatus B., J. Am. Chem. Soc., 92, 6661, (1970).

β) Georgiadis M., Research report, Ayerst-Canada, 1970.

42) Achmatowicz O. Jr., Szechner B., Tetrahedron Lett., 13, 1205-08, (1972).

43) Geraint J., Tetrahedron Lett., 2231-34, 1974.

44) Jurczak J., Tkacz M., Synthesis, 42, 1979.

45) Georgiadis M., J. Med. Chem., 19, 346-9, (1976).

46) α) Sherk A., Fraser-Reid B., J. Org. Chem., 47, 932-35, (1982).

β) Jarosz S., Hicks D., Fraser-Reid B., J. Org. Chem., 47, 935-40, (1982).

γ) Plaumann D., Fitzsimmons B., Ritchie B., Fraser-Reid B., J. Org. Chem., 47, 941-46, (1982).

47) DeSong P., Waltermire R., Ammon L., J. Am. Chem. Soc., 110, 1901-10, (1988).

48) Perron F., Albizati K., J. Org. Chem., 54, 2044, (1989).

49) Ireland R., Wuts P., Ernst B., J. Am. Chem. Soc., 103, 3205-7, (1981).

50) Ciufolini M. A., Wood Y. C., Tetrahedron Lett., 27, 5085, (1986).

51) Card P., J. Org. Chem., 47, 2169-73, (1982).

52) Achmatowicz O. Jr., Szechner B., Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim., 19, 309, (1971).

53) Leboul J., Cleophax J., Gero S., Rolland A., Forchioni A., Tetrahedron, 33, 965-8, (1977).

54) Cleophax J., Gero S., Jegou-Aumont E., Leboul J., Mercier D., Forchioni A., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 11, 1975.

55) Walker D., Fraser-Reid B., J. Am. Chem. Soc., 97, 6251, (1975).

56) Fraser-Reid B., Walker D., Can. J. Chem., 58, 2694, (1980).

57) Paulsen H., Roden K., Sinnwell U., Koebernick W., Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 15, 439, (1976)

58) Brimacombe J., Hanna R., Mather A., Weakley T., J. Chem. Soc. Perkin trans., 1, 273, (1980).

- 59) DeSong P., Ramesh S., Perez J., Bolish C., Tetrahedron Lett., 23, 2243, (1982).
- 60) Ziegler F. E., Thottathil J., Tetrahedron Lett., 22, 4883, (1981).
- 61) Fraser-Reid B., Jarosz S., Tetrahedron Lett., 22, 2533, (1981).
- 62) Isobe M., Ichikawa Y., Goto T., Tetrahedron Lett., 22, 4287, (1981).
- 63) Ireland R., Daub J., Org. Chem., 46, 479-85, (1981).
- 64) Srivastava R., Garthy B., Fraser-Reid B., Tetrahedron Lett., 25, 2175, (1974).
- 65) Torii S., Tanaka H., Takao H., Bull. Soc. Chem. Jap., 50, 2823-24, (1977).
- 66) Bates M., Sammes P., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 896-88, 1983.
- 67) Szechner B., Tetrahedron Lett., 30, 3829-32, (1989).
- 68) Paulsen H., Koebernick W., Koebernick H., Tetrahedron Lett., 27, 2297-2300, (1976).
- 69) Gryniewicz G., Achmatiwicz O. Jr., Barton H., Roczniki Chemii, 51, 1663, (1977).
- 70) Gregersen N., Petersen C., Acta Chem. Scand., 26, 2695, (1972).
- 71) Cleophax J., Gero S., Leboul J., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 710-11, 1973.
- 72) Jegou E., Cleophax J., Leboul J., Gero S., Carbohydr. Res., 45, 325, (1975).
- 73) Sakakibara T., Kawahara T., Sudoh R., Carbohydr. Res., 58, 39, (1977).
- 74) Essig G. M., Carbohydr. Res., 156, 225-231, (1986).

- 75) Baschang G., Tetrahedron, 45, 6331-6360, (1989).
- 76) Annual Report in Medicinal Chemistry, 22, 127-136, (1987).
- 77) Devlin P. G., Hargrave D. K., Tetrahedron, 45, 4327-4369, (1989).
- 78) Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E., Biochem. Biophys. Res. Commun., 59, 1317, (1974).
- 79) α) Silverman D. H. S., Krueger M. J., Karnovsky M. L., J. Immunol., 136, 2195, (1986).
- β) Fogler W. E., Fidler I. J., J. Immunol., 136, 3211, (1986).
- γ) Silverman D. H. S., Wu H., Karnovsky M. L., Biochem. Biophys. Res. Commun., 131, 1160, (1985).
- 80) Annual Reports in Medicinal Chemistry, 14, 146-167, (1979).
- 81) Lederer E., J. Med. Chem., 23, 819-825, (1980).
- 82) Barton D., Camara J., Dalko P., Gero S., Quiclet-Sire B., Stutz P., J. Org. Chem., 54, 3764-66, (1989).
- 83) α) Goodman S. L., Gilman G. A., Rall W. T., Murad F., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., Macmillan Co., N. York, p. 145-180, 1985.
- β) Krassner M. B., Brain Chemistry, Chem. Eng. News, 61(35), 22-33, (1983).
- 84) Βαρώνου Δ. Δ., "Ιατρική Φαρμακολογία", Εκδ. Γρ. Παρισιάνου, Πέμπτη έκδοση, Αθήνα, 1987.
- 85) Allwood M. G., Cobbold A. F., Ginsburg J., Br. Med. Bull., 19, 132-36, (1963).
- 86) Conway J., Modern Trends in Cardiology, Oliver M. F., Butterworths Eds., London, p. 376, 1974.

- 87) Bayer K. H., Physiol. Rev., 26, 169-197, (1949).
- 88) Pletscher A., Kyburz E., Schizophrenia Today, Kemali D., Bartholini G., Richter D., Pergamon Eds., London, p. 183, 1974.
- 89) Imhof R., Kyburz E., Daly J. J., J. Med. Chem., 27, 165-175, (1984).
- 90) Bleich H. L., Moore M. J., New Eng. J. Med., 306, 523, (1982).
- 91) Richelson E., Psychiatric Annals, 10, 459, (1980).
- 92) Karlson P., Βιοχημεία, Εκδ. Αίτωας, σ. 438-442, (1984).
- 93) Axelrod J., Physiol. Rev., 39, 751-776, (1959).
- 94) Lippmann W., Chemistry in Canada, 35-38, October 1967.
- 95) Cooper J. R., Bloom F. E., Roth R. H., The Biochemical Basis of Neuropharmacology, Oxford U. P., N. York, 1978.
- 96) Snyder S. H., Chem. Eng. News, 55, 26, (1977).
- 97) Snyder S. H., Psychology Today, 4, 66, (1980).
- 98) Joos R., Kyburz E., Developments in Neuroscience, Elsevier, North Holland, Vol. 7, p. 37, (1980).
- 99) Matier et als, J. Med. Chem., 16, 901-08, (1973).
- 100) Ingenito A. J., Barret G. P., Procita L., J. Pharmacol. Exper. Therap., 175, 593, (1970).
- 101) Ellis G. P., West G. B., Progress in Med. Chem., Elsevier S. Pub., Vol. 22, 1985.
- 102) Grandison L., Guidotti A., Endocrinology, 105, 754, (1979).

- 103) Locatelli V., Cocchi D., Frigerio G., Betti R., Krogsgaard-Larsen P., Muller E., Endocrinology, 105, 778, (1979).
- 104) Enna S. J., Biochem. Pharmacol., 30, 907, (1981).
- 105) Antonaccio M. J., Kerwin L., Taylor D. G., Neuropharmacology, 17, 597, (1978).
- 106) Antonaccio M. J., Kerwin L., Taylor D. G., Neuropharmacology, 17, 783, (1978).
- 107) DiMicco J. A., Alsip N. L., Wible J. H. Jr., Neuropharmacology, 23, 819, (1984).
- 108) Nanavati S. M., Silverman R. B., J. Med. Chem., 32, 2413-21, (1989).
- 109) Perry T. L., Hansen S., Kloster M. N., New Eng. J. Med., 288, 337, (1973).
- 110) Stevens J., Wilson K., Foote W., Psychopharmacology, 39, 105, (1974).
- 111) VanKammen D. P., Am. J. Psychiatry, 134, 138, (1977).
- 112) Petty F., Coffman J. A., Neuropharmacology, 23, 859, (1984).
- 113) Karlsson A., Fonnum F., Malthé-Sørensen D., Storm-Mathisen, J. Biochem. Pharmacol., 23, 3053, (1974).
- 114) Curtis D. R., Duggan A. W., Felix D., Jonston G. A. R., Brain Res., 32, 413, (1971).
- 115) Purpura D. P., Girado M., Smith T. A., Callan D. A., Grundgest H., J. Neurochem., 3, 238, (1959).
- 116) Tower D.B., In GABA in Nervous System Functions, Roberts E., Chase T. N., Tower D. B., Eds, Raven Press, N. York, p. 461-478, 1976.
- 117) Kowollik W., Malik A., Voelter W., Afza N., J. Org. Chem., 50, 3325-30, (1985).

- 118) Kowollik W., Janairo G., Voelter W., J. Org. Chem., 53, 3943-3947, (1988).
- 119) Gilman H., Breuer F., J. Am. Chem. Soc., 56, 1123, (1934).
- 120) Ramanathan V., Levine R., J. Org. Chem., 27, 1216, (1962).
- 121) Wakefield B., "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon Press 1974.
- 122) Grapsas I., Couladouros E., Georgiadis M., Polish Journal of Chemistry, in press.
- 123) Yamaguchi M., Analyt. Chem., 7, 210, (1958).
- 124) McDonald R., Steppel R., Dorsey J., Org. Synt., 50, 15-18, (1970).
- 125) Singn B., Pandey L., Sharma J., Pandey S., Tetrahedron, 38, 169-72, (1982).
- 126) Nakanishi K., Solomon P. H., "Infrared Absorption Spectroscopy", 2ed Ed., Holden-day, 1977.
- 127) Fieser L., Fieser M., "Reagents for Organic Synthesis", Wiley J. & sons Inc., N. York, p. 142-3, 1976.
- 128) Deslongchamps P., "Stereolectronic Effects in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1986.
- 129) Αλεξάνδρου Ν. Ε., "Γενική Οργανική Χημεία", Θεσσαλονίκη, 1984.
- 130) Kirk D. N., Hartshorn M. P., "Steroid Reaction Mechanisms", Eaborn C. and Chapman N. B. Eds., Elsevier, Amsterdam, p. 195, 1986.
- 131) Toromanof E., Bull. Soc. Chim. Fr., 708, 1962.
- 132) Kemp D. S., Vellaccio F., Organanic Chemistry, Worth Publishers Inc., New York, 1980.

- 133) Bayer H. H., Adv. Carbohydrate Chem., 24, 67, (1969).
- 134) Sternhell S., Quart. Rev., 23, 236, (1969).
- 135) Jackman L. M., Sternhell S., "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd ed., Pergamon Press, Oxford, 1969.
- 136) Coxon B., Tetrahedron, 21, 3481, (1965).
- 137) Collins P. M., Gardiner D., Kumar S., Overend W. G., J. Chem. Soc. Perkin I, 2596-2610, 1972.
- 138) Collins P. M., Gardiner D., Kumar S., Overend W. G., J. Chem. Soc. Perkin I, 2611-2618, 1972.
- 139) Sakakibara T., Yamada M., Sudoh R., J. Org. Chem., 41, 736, (1976).
- 140) Sakakibara T., Sudoh R., J. Org. Chem., 40, 2823, (1975).
- 141) Sakakibara T., Sudoh R., J. Org. Chem., 42, 1746, (1977).
- 142) Lemieux R. U., Levine S., Can. J. Chem., 42, 1473, (1964).
- 143) Igatashi K., Honma J., J. Org. Chem., 32, 2521, (1967).
- 144) Gathrie R. D., Prior A. M., Creasey S. E., J. Chem. Soc. (C), 1961, 1970.
- 145) Atta-ur-Rahman, "Nuclear Magnetic Resonance", Springer-Verlag Eds., New York, 1972.
- 146) Silverstein M. R., Bassler G. C., Morrill C. T., "Spectrometric Identification of Organic Compounds", J. Wiley and Sons, 4th Ed., N. York, 1981.
- 147) Dal Pozzo A., Dansi A., Boll. Chim. Farm., 118, 239, (1979).

- 148) Kirchner F. K., Bailey J. H., Cavallito C. J., J. Am. Chem. Soc., 71, 1210, (1949).
- 149) Lillehang J. R., Kleppe K., Sigel C. W., Biochim. Biophys. Acta, 327, 92, (1973).
- 150) α) Anderson B. M., Tanchoco M. L., Dal Pozzo A., Biochim. Biophys. Acta, 703, 20, (1982).
- β) Anderson B. M., Anderson C. D., Dongelli G., Dal Pozzo A., Biochim. Biophys. Acta, 787, 215, (1984).
- 151) Kupchan S. M., Giacobbe T. J., Krull I. S., Thomas A. M., Eakin M. A., Fessler D. C., J. Org. Chem., 35, 3539, (1970).
- 152) Lee K. H., Hall L. H., Mar E. C., Starnes C. O., El Gebeli S. A., Waddel T. G., Hadgraft R. I., Ruffner C. G., Weidner I., Science, 196, 533, (1977).
- 153) Hall L. H., Lee K. H., Mar E. C., Starnes C. O., Waddel T. G., J. Med. Chem., 20, 333, (1977).
- 154) Dal Pozzo A., Acquasaliente M., Donzelli G., De Maria P., Nicoli C. M., J. Med. Chem., 30, 1674-77, (1987).
- 155) Augustine R. L., "Catalytic Hydrogenation", Marcel Dekker Inc., New York, 1965.
- 156) Augustine R. L., "Redaction", Marcel Dekker Inc., New York, 1968.
- 157) Gaylord N. G., "Redaction with Complex Metal Hydrides", Interscience Publ. Inc., New York, 1956.
- 158) House H. O., "Modern Synthetic Reactions", W. A. Benjamin Inc., 2nd Ed., London, p. 76-77, 1972.
- 159) Satoh T., Suzuki S., Suzuki Y., Miyaji Y., Imai Z., Tetrahedron Lett., 52, 4555-8, (1969).
- 160) Ipaktschi J., Chem. Ber., 117, 856-8, (1984).

- 161) Herscovici J., Egron M.-J., Antonakis K., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1219-26, 1988.
- 162) Torii P., Chem. Abstr., 88, 152428a, (1978).
- 163) Gross E., Meienhofer J., "The Peptides", Vol. I, Academic Press, New York, 1979.
- 164) Neises B., Steglich W., Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 17, 522-24, (1978).
- 165) Rigo B., Fasseur D., Cherepy N., Couturier D., Tetrahedron Lett., 30, 7057-60, (1989).
- 166) Herhenson F., Moos W. H., J. Med. Chem., 33, 492-504, (1990).
- 167) Nilsson M. B., Ringdahl B., Hacksell U., J. Med. Chem., 33, 580-84, (1990).
- 168) Bergmann R., Gericke R., J. Med. Chem., 33, 492-504, (1990).
- 169) Heffner J. R., Joullie M. M., Tetrahedron Lett., 30, 7021-4, (1989).
- 170) Garvey S. D., May D. P., Nadzan M. A., J. Org. Chem., 55, 936-40, (1989).
- 171) Baldwin E. J., Mironda T., Moloney M., Hokelek T., Tetrahedron, 45, 7459-68, (1989).
- 172) Silverman B. R., Nanavati M. S., J. Med. Chem., 33, 931-6, (1990).
- 173) α) March J., "Advanced Organic Chemistry", 3rd ed., J. Wiley & Sons, New York, p. 372, 1985.
- β) Ewing W. R., Joullie M. M., Heterocycles, 27, 2843, (1988).
- 174) α) Cummings W. A. W., Davis A. C., J. Chem. Soc., 4591-4604, 1964.

- B) Kametani T., Ihara M., J. Chem. Soc. (C), 999-1000, 1971.
- 175) Still W. C., Cahn M., Mitra A., J. Org. Chem., 43, 2923, (1978).
- 176) Albano E., Horton D., Tsuchiyq T., Carbohydr. Res., 2, 359, (1966).
- 177) Gonzalez F., Lesage S., Perlin A., Carbohydr. Res., 42, 267, (1975).
- 178) Georgiadis M.P., J. Heterocyclic Chem., 23, 605, (1986).